Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Vorstand Prof. Dr. med. Dr. h.c. Gerd Plewig

Einsatz der Röntgenweichstrahltherapie zur Behandlung von Basaliomen und spinozellulären Karzinomen

Untersuchung an 195 Patienten mit Basaliomen und 51 Patienten mit spinozellulären Karzinomen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vogelegt von
Julia Eberle
aus München
2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:
Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt

Mitberichterstatter:
Prof. Dr. E. Dühmke
Priv. Doz. Dr. R. Holle
Prof. Dr. F. Willgeroth

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:
Frau Dr. med. Monika-Hildegard Schmid-Wendtner

Dekan:
Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung:
14.03.2002

Meinen Eltern
in
Dankbarkeit

Einsatz der Röntgenweichstrahltherapie zur Behandlung von Basaliomen und spinozellulären Karzinomen

Inhaltsverzeichnis Seite

1. EINFÜHRUNG, GRUNDLAGEN UND FRAGESTELLUNG 9

1.1. Das Basaliom 9

1.1.1. Begriffsbestimmung und Definition 9
1.1.2. Epidemiologie und Pathogenese 10
1.1.3. Klinik, histologische Einteilung und Prognose 11

1.2. Das spinozelluläre Karzinom 13

1.2.1. Begriffsbestimmung und Definition 13
1.2.2. Epidemiologie und Pathogenese 14
1.2.3. Klinik, histologische Einteilung und Prognose 15

1.3. Übliche Therapieverfahren außer Strahlentherapie und Kriterien zur Therapieauswahl 16

1.3.1. Therapieverfahren mit histologischer Kontrolle 17
1.3.1.1. Exzision mit histologischer Aufarbeitung 17
1.3.1.2. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie 17

1.3.2. Physikalische Zerstörung ohne histologische Therapiekontrolle 19
1.3.2.1. Kryotherapie 19
1.3.2.2. Lasertherapie 20
1.3.2.3. Kurettage und Elektrodesikkation 20

1.4. Die Strahlentherapie als therapeutische Alternative 21
1.5. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit 24

2. PATIENTEN UND METHODEN 24

2.1. Patienten 24

2.1.1. Einschlußkriterien und Charakteristika (Anzahl, Geschlecht, Alter der Patienten bei Bestrahlungsbeginn, Anzahl der Bestrahlungsfelder, Basaliomatose) 24
2.1.1.1. Patienten mit Basaliom 25
2.1.1.2. Patienten mit spinozellulärem Karzinom 28
2.1.2. Lokalisation und Größe des Tumors mit histologischem Erscheinungsbild 29
2.1.2.1. Lokalisation und Größe der Basaliome mit histologischem Erscheinungsbild 29
2.1.2.2. Lokalisation und Größe der spinozellulären Karzinome mit histologischem Erscheinungsbild 32

2.2. Methoden 35

2.2.1. Das Dermopan-Gerät 35
2.2.2. Strahlentherapeutisches Vorgehen 38
2.2.2.1. Strahlentherapeutisches Vorgehen bei Basaliom 41
2.2.2.1.1. Protokoll der Strahlentherapie bei Basaliom 41
2.2.2.1.2. Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen bei Basaliom 44
2.2.2.1.3. Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei Basaliom 44
2.2.2.2. Strahlentherapeutisches Vorgehen bei spinozellulärem Karzinom 45
2.2.2.2.1. Protokoll der Strahlentherapie bei spinozellulärem Karzinom 45
2.2.2.2.2. Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen bei spinozellulärem Karzinom 47
2.2.2.2.3. Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei spinozellulärem Karzinom 48
2.2.3. Strahlenschutz 49
2.2.4. Nachbeobachtungszeit 50

2.2.4.1. Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit Basaliom 50
2.2.4.2. Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom 51
2.2.5. Statistik 52

3. ERGEBNISSE 53

3.1. Heilerfolg 53

3.1.1. Heilerfolg bei Patienten mit Basaliom 53
3.1.2. Heilerfolg bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom 53

3.2. Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen 56

3.2.1. Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen bei Basaliom 56
3.2.2. Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen bei spinozellulärem Karzinom 58

3.3. Rezidive 59

3.3.1 Rezidivzahlen und Entwicklungszeit 59
3.3.1.1. Rezidive bei Patienten mit Basaliom 59
3.3.1.2. Rezidive bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom 62

3.3.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden 64

3.3.2.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Patienten 64
3.3.2.1.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Basaliomatose der Patienten mit Basaliom 64
3.3.2.1.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten mit spinozellulärem Karzinom 69

3.3.2.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften des Tumors 71
3.3.2.2.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Tumorgröße, Lokalisation, Histologie und Reaktion bei Ende der Bestrahlung bei Basaliom 71
3.3.2.2.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von der Tumorgröße, Lokalisation, Histologie und Reaktion bei Ende der Bestrahlung bei spinozellulärem Karzinom 80
3.3.2.3. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von den Methoden 83
3.3.2.3.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Protokoll der Strahlentherapie mit Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen, Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei Basaliom 83
3.3.2.3.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Protokoll der Strahlentherapie mit Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen, Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei spinozellulärem Karzinom 92

4. DISKUSSION 100

4.1. Wertung des Heilerfolgs und der Rezidivraten im Literaturvergleich 100
4.1.1. Heilerfolg und Rezidivrate beim Basaliom 104
4.1.2. Heilerfolg und Rezidivrate beim spinozellulären Karzinom 107

4.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Methoden der Strahlentherapie 108
4.2.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden beim Basaliom 108
4.2.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden bei spinozellulärem Karzinom 110

4.2.3. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden bei Studien für Patienten mit Basaliom und spinozellulärem Karzinom 111

4.3. Vergleich mit anderen Therapieverfahren 112
4.3.1.1. Exzision bei Basaliom 112
4.3.1.2. Exzision bei spinozellulärem Karzinom 112
4.3.2.1. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) bei Basaliom 114
4.3.2.2. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) bei spinozellulärem Karzinom 114
4.3.2.3. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) bei Studien mit Basaliom und spinozellulärem Karzinom 115
4.3.3.1. Kryotherapie bei Basaliom 116
4.3.3.2. Kryotherapie bei spinozellulärem Karzinom 117
4.3.4.1. Lasertherapie bei Basaliom 117
4.3.4.2. Lasertherapie bei spinozellulärem Karzinom 118
4.3.5.1 Kurettage und Elektrodesikkation bei Basaliom 118
4.3.5.2. Kurettage und Elektrodesikkation bei spinozellulärem Karzinom 119

4.4. Zusammenfassende Wertung 119

Literatur 122
Danksagung 134
Lebenslauf 135

Einsatz der Röntgenweichstrahltherapie zur Behandlung von Basaliomen und spinozellulären Karzinomen

1. EINFÜHRUNG, GRUNDLAGEN UND FRAGESTELLUNG

1.1. Das Basaliom

1.1.1. Begriffsbestimmung und Definition

Das Basaliom geht von den basalen Zellagen der Epidermis oder der Terminalhaarfollikel aus, besteht also aus Zellen des Basalzelltyps, woher sich der Name Basaliom ableitet.

Es wird auch „Basalzellenkarzinom“ oder „Epithelioma basocellulare“ genannt, im englischen Sprachraum entsprechend „basalioma“, „basal cell carcinoma“ oder „basal cell epithelioma“. Das Basaliom entsteht aus einer unreifen pluripotenten basalen Epithelzelle oder einer solchen Zelle des Follikelinfundibulumepithels. Basaliomzellen haben große, längsovale, basophile Kerne mit wenig Stroma. Den Zellen fehlt die Fähigkeit zur Verhornung, sie behalten aber ihre mitotische Fähigkeit bei. Im histologischen Bild erscheinen die Basaliomnester zunächst als haarkeimartige Proliferationsknospen. Wenn sich die Basaliomzellen teilen und dadurch der Tumor wächst, richten sich die peripheren Zellen durch den engen Kontakt zur Basalmembran pallisadenartig aus, die Zellen im Zentrum bleiben regellos verteilt [16, 19, 47, 49, 87, 107].

Basaliome wachsen zwar örtlich infiltrierend und destruierend, sind aber nicht zur Metastasenbildung fähig. Lediglich für weniger als 0,025% der Patienten wurde eine Metastasierung berichtet [86], hier sind eventuell Fehldiagnosen gestellt worden. Dem Basaliom fehlt damit ein Charakteristikum echter Malignität. Deshalb wird es als semimaligner Tumor bezeichnet [16, 47, 49, 87].

1.1.2. Epidemiologie und Pathogenese

Das Basaliom ist der häufigste (semi-)maligne Tumor des Menschen. Die Morbidität in Deutschland liegt bei 20 bis 80 auf 100 000 Einwohner [3, 16, 49], die Inzidenz liegt je nach Intensität der Sonnenbestrahlung zwischen 146-317 pro 100 000 Einwohner in den USA [28, 71] und bei 1000 pro 100 000 Einwohner in tropischen Regionen Australiens, dem Land mit der höchsten Inzidenz unter der hellhäutigen Bevölkerung [104]. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen (m:f=1,3:1), nur bei Lokalisation an der Oberlippe überwiegt die Anzahl weiblicher Patienten mit etwa 3,5:1 [91]. Insgesamt steigt die Inzidenz seit Jahren. Für Europa, USA, Kanada und Australien wird ein Wachstum der Inzidenz um 3-6% pro Jahr geschätzt [4]. Aber auch unter dunkelhäutigen Menschen (Hauttyp IV-VI), bei denen Basaliome bei weitem seltener auftreten, ist die Inzidenz in den letzten 10 Jahren deutlich angestiegen [29, 101].

Ätiopathogenetisch der wichtigste Faktor ist die chronische und übermäßige aktinische Belastung der Haut. Folglich sind Patienten mit hellem Hauttyp (Typ I und II nach Fitzpatrick), und Menschen, die in Beruf oder Freizeit viel der Sonne oder UV-Strahlung aus künstlichen Quellen ausgesetzt waren, besonders gefährdet. Entscheidend ist die lebenslange kumulative Sonneneinwirkung, folglich steigt das Risiko für ein Basaliom mit steigendem Lebensalter. Randomisierte Studien konnten bisher keinen positiven Effekt durch regelmäßig angewandte Lichtschutzmittel oder Betacarotineinnahme zeigen [38]. Weitere Induktoren der Basaliomentstehung sind ionisierende Strahlen, Aufnahme von anorganischem Arsen, lang dauernde PUVA-Therapie mit hohen kumulativen Gesamtdosen, straffe Narben, genetische Syndrome wie das Goltz-Gorlin-Syndrom oder Xeroderma pigmentosum. Diskutiert werden auch Infektion mit humanen Papillomviren [85]. Patienten, die in der Vorgeschichte ein malignes Melanom hatten, haben ein erhöhtes Risiko für ein Basaliom oder spinozelluläres Karzinom [56]. Die steigende

Inzidenz in den letzten Jahren und Jahrzehnten ist wohl auf ein verändertes Freizeitverhalten (Urlaube in sonnenreichen Ländern) und das immer noch vorherrschende Schönheitsideal von gebräunter Haut zurückzuführen [86]. Durch bessere Aufklärung der Bevölkerung über Risiken zu starker Sonneneinwirkung und ein steigendes Gesundheitsbewußtsein sollte die Inzidenz des Basalioms in Zukunft zu senken sein. Der Erfolg eines veränderten Sonnenverhaltens wird jedoch erst nach Jahrzehnten sichtbar werden [3, 9, 16, 19, 49, 74, 80, 107].

1.1.3. Klinik, histologische Einteilung und Prognose

Klinisch stellen sich Basaliome typischerweise als hautfarbene Knötchen oder Induration mit perlschnurartigem Randwall und Teleangiektasien dar. Das Tumorwachstum erstreckt sich über Monate bis Jahre. Klinisch und histologisch unterscheidet man grundsätzlich fünf verschiedene Typen:
Das solide, das oberflächlich-multizentrische, das infundibulozystische, das sklerodermiforme oder morpheaartige Basaliom und den fibroepithelialen Tumor Pinkus.
Das solide oder knotige Basaliom zeigt folgende klinische Merkmale: Es wächst entweder halbkugelig, hat eine wachsartig-glasige Farbe und eine derb-harte Konsistenz, oder es erscheint als im Zentrum eingesunkenes atrophisches Knötchen mit typischen perlschnurartigem Randwall und Teleangiektasien.
Das Rumpfhautbasaliom wird auch multizentrisches, erythematoides, ekzematoides oder pagetoides Basaliom genannt und tritt häufig in Mehrzahl auf. Es ist durchwegs oberflächlich lokalisiert und erscheint als unregelmäßig begrenzte erythrosquamöse Plaque.
Das klinisch zystische Basaliom ist relativ weich, der Hautoberfläche breitbasig aufsitzend, bläulichweißlich durchscheinend und von Teleangiektasien überzogen.

Sklerodermiforme Basaliome, die als hautfarbene oder gelbliche Induration erscheinen, sind von Teleangiektasien durchzogen und neigen selten zur Ulzeration.
Der fibroepitheliomatöse Tumor, auch Pinkus-Tumor genannt, geht mit einer starken Gewebeproliferation einher, wächst aber wenig invasiv. Man sieht einen oder mehrere, flach erhabene oder gestielte, hautfarbene mäßig harte Tumoren, die am ehesten an Fibrome erinnern [19, 105].
Oberflächliche Basaliome treten häufiger an nicht-lichtexponierten Hautarealen, am Rumpf auf. Solide Basaliome sind meist an sonnenexponierten Hautarealen wie Kopf und Hals lokalisiert [9, 11, 72].
Zusätzlich werden folgende klinische und histologische Sonderformen unterschieden:
Das Ulcus rodens, auch Basalioma exulcerans genannt, ulzeriert schmerzlos und überschreitet das Korium nicht.
Das Ulcus terebrans ulzeriert in der Regel als unbehandelte Spätform tiefer; die Destruktion reicht über das Korium hinaus und zerstört damit darunter liegende Gewebe wie Knorpel und Knochen. In diesem Stadium verursacht das Basaliom lebensbedrohliche Komplikationen wie Arrosionsblutungen oder Eröffnung der Schädelhöhle, trotzdem kommt es aber gewöhnlich nicht zu einer Metastasierung.
Das adenoide Basaliom ist eine seltenere Variante mit schmalen, netzförmig verzweigten basaloiden Zellverbänden und Ausbildung von tubulären bis drüsenartigen Strukturen.
Das adamantoide Basaliom ist ebenfalls selten und enthält große, klare Zellen. So benannt ist diese Variante wegen der histologischen Ähnlichkeit mit dem „Adamantoinom“ der Mundhöhle, einem Amelanoblastom [6, 64].
Ein Basaliom, das Melanin enthält, ist ein pigmentiertes Basaliom. Jeder Basaliomtyp kann pigmentiert sein, häufiger jedoch solide und oberflächliche Basaliome [105]. Bei hellhäutigen Patienten ist das relativ selten und macht nur ca. 6,7% der Basaliome aus [10, 70], bei dunkel Pigmentierten,

etwa Asiaten, sind pigmentierte Basaliome häufiger (zwischen 55 bis 75% [52, 101]).
Beim metatypischen Basaliom werden zwei Typen unterschieden. Der „type mixte“ erscheint klinisch wie ein typisches Basaliom, nur histologisch zeigen sich sowohl Basaliomzellen als auch spindelförmige Zellen. Der „type mixte“ wird in dieser Arbeit als basosquamöses Karzinom bezeichnet. Der „type intermédiaire“ zeigt ein aggressiveres, destruierendes und invasives Wachstum und erinnert an Mischtumoren mit Anteilen aus Basaliom und spinozellulärem Karzinom. Histologisch zeigen sich entdifferenzierte Zellen mit Fähigkeit zur Metastasierung.
Insgesamt ist die Prognose beim Basaliom jedoch gut. Auch die Vermutung, daß Tumoren an anderen Organen als der Haut bei Patienten mit Basaliomen häufiger auftreten, konnte nicht bestätigt werden. Das Risiko des Auftretens eines malignen Melanoms ist jedoch bei Patienten mit Basaliom etwa 3-fach erhöht [13].

1.2. Das spinozelluläre Karzinom

1.2.1. Begriffsbestimmung und Definition

Das spinozelluläre Karzinom wird auch Spinaliom, Epithelioma spinocellulare, verhornender Plattenepithelkrebs, Plattenepithelkarzinom der Haut oder Stachelzellkarzinom genannt. Im englischen Sprachraum verwendet man die Bezeichnungen „squamous cell cancer“, „squamous cell carcinoma“ oder „epidermoid carcinoma“. Es ist ein von Keratinozyten der Haut ausgehender bösartiger Tumor, der gewöhnlich intraepithelial als Karzinoma in situ beginnt und nach unterschiedlicher Zeit in einen invasiv und destruktiv wachsenden Tumor übergeht. Meist erfolgt eine Metastasierung zuerst lymphogen. Die Häufigkeit der Metastasierung schwankt je nach Tumordifferenzierung und Art des Tumors erheblich. Im Durchschnitt kommt es bei 0,1-

2,5% der Patienten zu einer Metastasierung [16, 21, 49, 87, 107].

1.2.2. Epidemiologie und Pathogenese

Das spinozelluläre Karzinom ist der zweithäufigste maligne Hauttumor und – etwa im Verhältnis 1:10 – deutlich seltener als das Basaliom. Im Bereich der Übergangsschleimhäute findet man überwiegend spinozelluläre Karzinome. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei ca. 12 pro 100000 für Männer und 6 pro 100000 für Frauen bei steigender Tendenz. Am häufigsten betroffen sind wie beim Basaliom Menschen mit hellen Hauttypen, vor allem an chronisch lichtexponierten Hautarealen, den sogenannten „Sonnenterrassen“. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt hierzulande zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. In sonnenreichen Ländern mit hellhäutiger Bevölkerung, wie in Australien, Teilen der USA und Israel treten spinozelluläre Karzinome deutlich früher auf und sind bei 30 bis 40jährigen keine Seltenheit. Außerdem ist dort auch die Inzidenz – analog zur Basaliominzidenz – deutlich höher.

Chronische UV-Belastung ist beim spinozellulären Karzinom pathogenetisch der wichtigste Faktor. Bei dunkelhäutigen Menschen, insbesondere bei Schwarzafrikanern, bei denen die UV-Induktion eine untergeordnete Rolle spielt, sind die meisten spinozellulären Karzinome auf chronisch-degenerativen und –entzündlichen Prozessen zu finden. Weitere Noxen sind Arsen, Röntgenstrahlen, Hitze, Teere und Ölexposition. Basaliome entstehen weitgehend auf vorher gesunder Haut, spinozelluläre Karzinome dagegen in einem überwiegenden Teil auf Präkanzerosen. Zu nennen sind vor allem aktinische Keratosen, Cornu cutaneum, Morbus Bowen, Arsenkeratosen, Erythroplasie Queyrat, Cheilitis actinica und im weiteren Sinne auch chronisch entzündliche Hauterkrankungen wie Lichen ruber, Lichen sclerosus et atrophicans, Lupus vulgaris, chronisch diskoider Lupus erythematodes oder Epidermolysis bullosa dystrophica.

Besonders gefährdet sind Personen unter Immunsuppression [16, 21, 34, 43, 49, 107].

1.2.3. Klinik, histologische Einteilung und Prognose

Klinisch erscheint das spinozelluläre Karzinom zunächst als derbes, schmerzloses keratotisches Knötchen. Später geht der Knoten in infiltratives Wachstum über, so daß keine Verschieblichkeit gegen die Unterlage mehr möglich ist. Oft ulzerieren die Tumoren und sind leicht verletzlich.

Histologisch geht das spinozelluläre Karzinom von den Keratinozyten aus. Die malignen Zellen sind groß und plasmareich und ähneln den Keratinozyten des Stratum spinosum. Man sieht Dys- und Hyperkeratose, typisch sind strangartige Epithelproliferationen, die tief ins Bindegewebe hineinragen. Die Karzinomzellen zeigen Atypien und Polymorphie und sind von einem entzündlichen Infiltrat umgeben. Man sieht eosinophil gefärbte Einzelzellnekrosen und sogenannte Hornperlen. Hornperlen bestehen aus konzentrisch aufgebauten Schichten von Zellen des spinozellulären Karzinoms mit zentraler Verhornung. Eine früher gebräuchliche histologische Klassifikation nach Broders bezieht sich auf den Anteil undifferenzierter - also nicht verhornender – Tumorzellen. Ein Anteil von weniger als 25% entspricht Broders I, bis 50% Broders II, bis 75% Broders III; wenn mehr als 75% der Tumorzellen entdifferenziert sind, spricht man von Broders IV.

Das Metastasierungsrisiko eines spinozellulären Karzinoms ist auch von der Lokalisation abhängig. Bei Lokalisation an der Ohrmuschel kommt es etwa bei 11% der Patienten zu Metastasen, bei Lokalisation an der Lippe bei etwa 8-14%, an der restlichen Haut 5-6% [21, 34]. Bei Lokalisation an den Schleimhäuten ist das Risiko von Metastasen also höher. Zusätzlich ist das Metastasierungsrisiko abhängig von der Tumordicke und dem Differenzierungsgrad [21, 84]. Meist erfolgt die Metastasierung lymphogen. Beim Lippenkarzinom, das meist auf einer vorbestehenden Cheilitis actinica entsteht,

und beim Zungenkarzinom, das fast nur bei Rauchern auf einer Leukoplakie entsteht, überwiegt der Anteil an männlichen Patienten mit 40:1 bzw. 10:1 deutlich. Zu den Schleimhautkarzinomen zählen außerdem das Anal-, Skrotal-, das Penis- und das Vulvakarzinom. In dieser Arbeit werden ausschließlich kleine und mittelgroße spinozelluläre Karzinome <= 5 cm Durchmesser (entspricht T1 und T2-Tumoren) ohne Metastasen betrachtet, die demzufolge eine gute Prognose haben [21, 107].

1.3. Übliche Therapieverfahren außer Strahlentherapie und Kriterien zur Therapieauswahl

Die Therapie der Wahl für maligne epidermale Tumoren der Haut ist die operative Exzision [19]. Auch in der dermatologischen Abteilung der Fachklinik Hornheide in Münster wurden die meisten Tumoren operativ entfernt: Zum Beispiel im Jahr 1992 wurden 81% der 1691 Basaliome und 77% der 319 spinozellulären Karzinome operiert. Demgegenüber wurden nur 11% der Basaliome und 15 % der spinozellulären Karzinome 1992 mit weichen Röntgenstrahlen behandelt [17]. Trotzdem nimmt die Röntgenweichstrahltherapie einen wichtigen Platz im Behandlungsspektrum maligner Hauttumoren ein.
Im allgemeinen wird eine Behandlung mit weichen Röntgenstrahlen bei Basaliomen und spinozellulären Karzinomen bei älteren Patienten über 60 Jahren empfohlen, da bei diesen die Gefahr einer erneuten Tumorentstehung im Bestrahlungsfeld aufgrund der Lebenserwartung begrenzt ist [36, 59]. Weniger geeignet ist eine Strahlentherapie, wenn kleinere Tumoren in Lokalanaesthesie mit anschließendem primären Wundverschluß exzidiert werden können. Das Rezidivrisiko einer Strahlenbehandlung ist bei klinisch nicht erkennbarer Tumorgrenze erhöht, sowie bei nicht auf der Unterlage verschieblichen Tumoren und bei Einwachsen des Tumors in den Mundwinkel oder die knorpeligen

Ohrmuschelanteile. Hier sollten andere Therapieverfahren angewendet werden [34]. Es wurde diskutiert, ob bei sklerodermiformen Basaliomen die Radiotherapie geeignet ist, da die Festlegung der Feldgröße bei klinisch nicht eindeutig erkennbarer Tumorausdehnung erschwert sein kann. Bart et al. [8] fanden jedoch keine erhöhte Rezidivhäufigkeit. Bei Tumoren am Hals, am Rumpf und den Extremitäten ist das Risiko für das Entstehen instabiler und kosmetisch auffälliger Radioderme erhöht [17].
Zusammenfassend kann Alter und Operationsfähigkeit des Patienten, Größe und Lokalisation des Tumors, Wünsche des Patienten und persönliche Erfahrung des Arztes bei der Anwendung Einfluß auf die Wahl des Therapieverfahrens haben. Es existiert eine Vielzahl ähnlich sicherer Behandlungsmethoden [35]. Außerdem gibt es eine Reihe experimenteller Therapieansätze wie z.B. intratumoral appliziertes Interferon alpha, auf die hier nicht weiter eingegangen wird [46, 50, 55, 107].

1.3.1. Therapieverfahren mit histologischer Kontrolle

1.3.1.1. Exzision mit histologischer Aufarbeitung

Die Exzision wird sowohl beim Basaliom als auch beim spinozellulären Karzinom am häufigsten angewandt und ist im Regelfall auch als Therapie der ersten Wahl anzusehen. Sie sollte sicher im Gesunden erfolgen, manche Autoren empfehlen auch einen Sicherheitsabstand von 3-10 mm [19]. Die histologische Aufarbeitung des Exzidats zeigt dann, ob der Tumor in toto entfernt wurde, oder ob erneut exzidiert werden muß. Erst wenn der Patient tumorfrei ist, sollte der Defekt, falls kein primärer Wundverschluß möglich ist, mittels Plastik oder Transplantat gedeckt werden [80].

1.3.1.2. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie

Die Idee der vollständigen dreidimensionalen histologischen Untersuchung des exzidierten Gewebes stammt von Mohs im

Jahr 1936. Er strebte eine sichere Entfernung des Tumorparenchyms bei optimaler Schonung nicht befallener Tumorumgebung an. Die ursprüngliche, von Mohs angewandte Chemochirurgie beinhaltet als ersten Schritt des Behandlungsverfahrens eine in-vivo-Fixierung des Gewebes durch Behandlung mit einer 40%igen Zinkchloridpaste. Diese muß 3-4 Stunden einwirken, was für den Patienten extrem schmerzhaft ist. Danach kann das fixierte Gewebe ohne Blutung oder weitere Schmerzen exzidiert werden. Da die Fixierungsphase so schmerzhaft ist, wird das Verfahren nicht mehr angewandt [16].

Bei der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie handelt es sich um ein Verfahren, bei dem die Idee von Mohs aufgegriffen und exzidiertes Gewebe dreidimensional begutachtet wird, um eine Resektion in toto sicherzustellen. Der Tumor wird lokal anästhesiert, auf eine Fixation in situ wird verzichtet. Vielmehr wird das Exzidat selbst mit wasserfestem Farbstift, Kryofixation oder anderen geeigneten Methoden so gekennzeichnet, daß die dreidimensionale Lage im Raum im histologischen Bild nachvollziehbar bleibt. Eine eventuell nötige Nachexzision kann so topographisch gerichtet erfolgen. Man spricht hierbei von der Frischgewebemodifikation der Mohs-Chemochirurgie oder moderner von mikroskopisch kontrollierter Chirurgie; im englischen Sprachraum wird die Methode weiterhin „Mohs-surgery“ genannt.

Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) kommt vor allem bei schwer abgrenzbaren Basaliomen im Gesicht und Halsbereich zur Anwendung, seltener bei spinozellulären Karzinomen. Dadurch können makroskopisch nicht sichtbare Tumorzapfen und Ausläufer sicher exzidiert werden [18]. Die MKC ist eine sehr aufwendige, aber sehr sichere Methode im Hinblick auf Rezidive [19]. Die Fünfjahresheilung von Basaliomen an schwieriger Lokalisation (z.B. Augenwinkel) ist dadurch wesentlich verbessert. Die Operation sollte baldmöglichst nach Diagnosestellung erfolgen, wegen der geringen Wachstumsgeschwindigkeit des Basalioms ist die

Operation jedoch ein elektiver Eingriff. Ein Verzug von bis zu 10 Wochen ab Diagnosestellung bleibt in einer Untersuchung von Kirkup et al. ohne Auswirkung auf den Therapieerfolg [51]. Bei spinozellulären Karzinomen wird die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie wesentlich seltener eingesetzt, da die Begrenzung des Tumors meist klinisch gut erkennbar ist. Dennoch kommt sie gelegentlich bei spinozellulären Karzinomen an ungünstigen Lokalisationen oder bei besonderen Subtypen (desmoplastischer Typ, spinozelluläres Karzinom mit perineuraler Invasion) zur Anwendung, um so viel gesundes Gewebe wie möglich zu erhalten [21, 24, 62].

1.3.2. Physikalische Zerstörung ohne histologische Therapiekontrolle

Bei diesen Verfahren sollte die Diagnose vorab bioptisch gesichert werden. Es handelt sich um „blinde“ Verfahren, bei denen allein durch klinische Erfahrung des behandelnden Arztes abgeschätzt wird, wie groß die Tumorausdehnung ist. Großer Nachteil aller dieser Verfahren ist, daß die histologische Kontrolle einer kompletten Tumorentfernung fehlt.

1.3.2.1. Kryotherapie

Diese Methode bietet sich besonders bei oberflächlichen Tumoren, wie initialem Basaliom, Rumpfhautbasaliom oder initialem spinozellulärem Karzinom an. Durch kontrollierte Kälteanwendung kann schichtweise eine Nekrose und damit Zerstörung des Tumorgewebes von der Hautoberfläche her erzielt werden. Kryonekrosen entstehen ab Temperaturen von –25°C. Die Eindringtiefe entspricht etwa dem halben Durchmesser der sichtbaren weißlichen Hautreaktion, die im englischen Sprachraum „blanching“ genannt wird. Seitlich sollte ein klinischer Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1 cm gewählt werden. Vorteile des Verfahrens sind geringe Kosten und Aufwand, es ist keine Anästhesie notwendig, meist ist ein kosmetisch günstiges Ergebnis ohne Narbenbildung möglich.

Nachteile sind der entstehende Kälteschmerz, die mögliche Entstehung von permanenten Hyper- oder häufiger Hypopigmentierungen, die man besonders bei Patienten mit den Hauttypen IV-VI bedenken sollte. An akralen Läsionen wie Nase, Ohrknorpel und Fingerspitzen besteht die Gefahr von Nekrosen. Geeignete Substanzen sind flüssiger Stickstoff (–195 °C) oder CO_2 (–78°C) [32, 33, 107].

1.3.2.2. Lasertherapie

In Frage kommt der CO_2-, der Neodym: YAG oder der Erbium: YAG-Laser. Der CO_2-Laser vaporisiert durch infrarote Strahlung das Tumorgewebe, das heißt, es wird mit thermischer Energieumwandlung verdampft. Der Neodym: YAG-Laser emittiert infrarote Strahlung einer Wellenlänge von 1060 nm. Diese Strahlung wird relativ schwach in Wasser absorbiert, dringt bis in ca. 6 mm Tiefe und koaguliert das Gewebe. Der Erbium:YAG-Laser hat eine geringere Eindringtiefe mit einer extrem starken Absorbtion in Wasser und kaum thermodestruktivem Effekt. Das macht ihn besonders geeignet für oberflächliche Gewebeablation, etwa bei Rumpfhautbasaliomen. Der Arzt kann sehr exakt und unter guter Sicht arbeiten, da der Laser gleichzeitig koaguliert. Ein Nachteil liegt in den hohen Anschaffungs- und Wartungskosten für die Geräte [43, 61].

1.3.2.3. Kurettage und Elektrodesikkation

Bei dieser Methode wird Tumorgewebe mit einem scharfen Löffel entfernt und anschließend der Wundgrund elektrisch koaguliert. Sie ist technisch einfach und belastet den Patienten nur wenig, eignet sich aber nur bei initialen Tumoren mit guter Prognose und hinterläßt oft unschöne Narben. Bei größeren tiefreichenden Tumoren ist bei diesem Verfahren die Rezidivrate erhöht, es sollte deshalb nicht zur Anwendung kommen [16, 107].

1.4. Die Strahlentherapie als therapeutische Alternative

Als therapeutische Alternative hat sich die fraktionierte Röntgenweichstrahltherapie in kleinen Einzeldosen bis zum Erreichen einer geplanten Gesamtdosis im weichen Strahlenbereich (10-50 kV) bewährt. Strahlenbiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß Chromosomen bzw. die DNA der Angriffspunkt für ionisierende Strahlen sind. Ionisation von Biomolekülen ist die Folge. An der DNA verursacht die Strahlung Strangbrüche, daraus resultierende Chromosomenaberrationen und Mutationen sind mit dem Überleben von Zellen nicht vereinbar. Dies wird als direkte Strahlenwirkung bezeichnet. Daneben kann es durch ionisierende Strahlung intrazellulär zur Freisetzung von freien Radikalen kommen, die dann im zweiten Schritt DNA-Schäden induzieren. Diese Strahlenwirkung wird als indirekt bezeichnet. In der Folge dieser DNA-Schäden kommt es zu einer Proliferationshemmung, die entweder unmittelbar (Interphasetod) oder erst nach einigen Zellteilungen (reproduktiver Zelltod) wirksam wird. Dieser Wirkung ionisierender Strahlen stehen die Möglichkeiten der Zelle zur Reparatur des Strahlenschadens gegenüber.
Die fraktionierte Bestrahlung ist ein allgemein gültiges Konzept der Strahlentherapie. Wenn man mit täglichen, fraktionierten Dosen statt mit hohen Einzeldosen (bei gleicher Gesamtdosis) bestrahlt, erreicht man eine bessere Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes. Der Sinn einer Fraktionierung wird mit den „vier R“ der Strahlentherapie anschaulich gemacht:
Reparatur subletaler Strahlenschäden, Repair
„Reassortement“ (Neuverteilung im Zellzyklus), Redistribution
Repopulierung, Repopulation
Reoxygenierung.

Bei Aufteilung der Gesamtdosis in Fraktionen wird das Normalgewebe wegen der zwischen den Fraktionen ablaufenden Reparatur geschont. Dem Normalgewebe wird Zeit für intrazelluläre Erholungsvorgänge gegeben. Ist die Gesamtbehandlungszeit lang genug, findet auch die Repopulierung statt, die ebenfalls einen Schoneffekt auf das Normalgewebe hat. Gleichzeitig findet im Tumor durch die Fraktionierung die Reoxygenierung statt, die zu einer besseren Tumorkontrolle führt. Möglicherweise spielt dabei auch die Neuverteilung der Zellen eine gewisse Rolle, obwohl diesem Effekt nur eine untergeordnete Bedeutung zugemessen wird. Wird die Behandlungszeit jedoch zu lange ausgedehnt, kommt es zu einer Proliferation der Tumorzellen in den Behandlungspausen.
Nach Applikation einer therapeutischen Strahlendosis tritt zunächst eine akute, zeitlich begrenzte Entzündungsreaktion der Haut auf. Die klinischen Symptome sind Erythem, Ödem, Bläschenbildung und Erosivreaktion. Bei der Einzeitbestrahlung liegt die Toleranzgrenze der Haut bei etwa 8 Gy. Oberhalb dieser Grenze kommt es gewöhnlich nicht mehr zu einer restitutio ad integrum. Es folgen vielmehr erosive oder ulzeröse Reaktionen, die mit Spätschäden, atrophischen Erscheinungen wie Trockenheit, Haarausfall, Teleangiektasien, Indurationen, Hyperpigmentierungen, Hyperkeratosen etc. einhergehen, d.h. zu einem Röntgenoderm führen. Die Dosis einer Einzelfraktion sollte also deutlich unter 8 Gy liegen. Eine bestimmte Dosis sollte jedoch auch nicht unterschritten werden, empfohlen sind 2-6 Gy. Intervalle von 24 Stunden sind in der Strahlentherapie bösartiger Hauttumoren im allgemeinen auf Grund klinisch-empirischer Studien üblich [5, 14, 15, 35]. Bei fraktionierter Verabreichung der Dosis nimmt die Hauttoleranz zu. Erythem- und Erosivreaktion treten erst nach höheren Dosen auf und die einzelnen Hautreaktionen gehen ineinander über. Je nach Schwere unterscheidet man klinisch eine akute Radiodermatitis ersten, zweiten und dritten Grades.

Die akute Radiodermatitis ersten Grades ist definiert als Erythem oder Hyperämie mit Ödem. Gelegentlich besteht Pruritus. Das Maximum wird nach 10-14 Tagen erreicht, eine Rückbildung ist in der 3. bis 4. Woche zu erwarten. Eine Pigmentierung besteht häufig über einige Wochen oder Monate. Die Grenze zur akuten Radiodermatitis 2. Grades ist fließend. Intensives Erythem, Ödem, Bläschenbildung, Erosionen und oberflächliche Ulzerationen sind hier die wichtigsten Symptome.
Wenn ein tiefes Ulkus oder eine Nekrose nach Bestrahlung der Haut mit größeren Röntgendosen entsteht, spricht man von einer Radiodermatitis III. Grades. Das Erythem tritt bei dieser schweren Form innerhalb von 24 Stunden auf, das Ödem ist stark, die Epidermis löst sich ab.
Erwünscht und bei der Dosisbemessung richtunggebend ist eine erst- bis zweitgradige Radiodermatitis.
Als Komplikationen können sekundäre bakterielle Infektionen, nicht heilende Granulationen und Zweitmalignome im Intervall entstehen.
Die chronische Radiodermatitis kann die Folge einer akuten Strahlenreaktion sein oder sich als verzögerte Reaktion Jahre bis Jahrzehnte nach Bestrahlung entwickeln. Auch wiederholte kleinere, über einen längeren Zeitraum verabreichte Strahlendosen, welche primär nicht zu einer akuten Radiodermatitis geführt haben, können eine chronische Radiodermatitis hervorrufen. Die chronische Radiodermatitis ist aber feingeweblich kein Endzustand, sondern ein chronisch-entzündlicher, zur Fibrose neigender Vorgang. Klinische Hauptsymptome sind Hautatrophie, Teleangiektasien, Sklerose der Haut, Pigmentverschiebungen (Hyper- und Hypopigmentierungen), Verhornungsstörungen (Röntgenkeratosen) und Ulzerationen [5, 12, 14, 44, 59, 63, 73, 79].

1.5. Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Bei jenen Patienten, die im Zeitraum 1987 bis 1997 aufgrund der Diagnosen Basaliom oder spinozelluläres Karzinom in der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Röntgenweichstrahlen behandelt und nachbeobachtet wurden, sollen die Ergebnisse der Therapie, wie Heilerfolge und Rezidive, untersucht und dargestellt werden. Bei Patienten mit Rezidiven soll überprüft werden, ob eine Abhängigkeit zwischen der Wahrscheinlichkeit einer Rezidiventwicklung und den Eigenschaften der Patienten oder den Therapiemethoden besteht. Die Untersuchungen sollen dazu dienen, die Wertigkeit der Röntgenweichstrahltherapie im Vergleich zu anderen Therapiemethoden zu beurteilen.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patienten

2.1.1. Einschlußkriterien und Charakteristika (Anzahl, Geschlecht, Alter der Patienten bei Bestrahlungsbeginn, Anzahl der Bestrahlungsfelder, Basaliomatose)

336 Patienten mit der Diagnose Basaliom oder spinozelluläres Karzinom haben sich zwischen 1987 und 1997 in der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München einer Röntgenweichstrahlbehandlung unterzogen. Bei 5 Patienten wurde die Behandlung nicht vollständig durchgeführt, 4 Patienten davon sind vor Abschluß der Behandlung an anderen Erkrankungen verstorben. 90 Patienten wurden nicht länger als ein Jahr nachbeobachtet, da sie aus gesundheitlichen Gründen oder wegen des weiten Anfahrtsweges weitere Nachuntersuchungstermine nicht wahrnehmen konnten. Sie wurden daher nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Es wurden 241 Patienten retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Die Nachsorge erfolgte in der Klinik, zum kleineren Teil liegen Verlaufsinformationen von niedergelassenen Ärzten auf briefliche oder telefonische Anfrage hin vor.
Von diesen 241 Patienten hatten 195 Basaliome und 51 spinozelluläre Karzinome. 5 Patienten hatten sowohl mindestens ein Basaliom und ein spinozelluläres Karzinom und wurden deshalb in beiden Gruppen berücksichtigt.
Zusammenhänge und Abhängigkeiten zwischen Eigenschaften der Patienten, Eigenschaften der Tumoren und Faktoren der Bestrahlungsbehandlung wurden statistisch evaluiert. In den statistischen Tests wurden jedoch nicht alle beobachteten Bestrahlungsfelder der Patienten berücksichtigt, da eine Voraussetzung statistischer Tests die Unabhängigkeit der beobachteten Merkmale ist. Aus statistischer Sicht sind jedoch zwei oder mehr Bestrahlungsfelder bei ein und dem selben Patienten nicht unabhängig voneinander. Mehrere Tumore bei einem Patienten kamen jedoch vor. Es erfolgte eine Beschränkung auf die Beobachtung von nur einem Tumor pro Patient. Es wurde jeweils der zuletzt bestrahlte Tumor ausgewählt. Wenn zuletzt mehrere Tumore gleichzeitig bestrahlt worden sind, wurde der im Gesicht lokalisierte Tumor in die statistischen Berechnungen einbezogen.

2.1.1.1. Patienten mit Basaliom

Unter den 195 Patienten mit der Diagnose Basaliom sind 101 Frauen und 94 Männer (51,8 bzw. 48,2%).
Bei 30 Patienten wurde mehr als ein Basaliom bestrahlt, davon 17 Frauen und 13 Männer (57 bzw. 43%). Im einzelnen gab es 19 Patienten mit 2 Bestrahlungsfeldern (13 Frauen, 6 Männer), 6 Patienten mit 3 Bestrahlungsfeldern (3 Frauen, 3 Männer), 2 Patienten mit 4 Bestrahlungsfeldern (eine Frau und ein Mann), 1 Patienten mit 5 Bestrahlungsfeldern (ein Mann), einen Patienten mit 6 Bestrahlungsfeldern (ein Mann) und einen Patienten mit 8 Bestrahlungsfeldern (Tabelle 1).

Tabelle 1: Multiplizität der Basaliome

Anzahl pro Patient	Frauen	Männer	alle Patienten	Felder
1 Basaliom	84	81	165	165
2 Basaliome	13	6	19	38
3 Basaliome	3	3	6	18
4 Basaliome	1	1	2	8
5 Basaliome	-	1	1	5
6 Basaliome	-	1	1	6
8 Basaliome	-	1	1	8
gesamt	101	94	195	248

Insgesamt wurden also 248 Bestrahlungsfelder beobachtet, in denen jeweils ein Basaliom radiotherapeutisch behandelt worden ist (123 bei Frauen, 125 bei Männern).
37 (19,0%) der 195 Basaliompatienten hatten eine Basaliomatose (keiner das Goltz-Gorlin-Syndrom), litten also unter multiplem Auftreten von Basaliomen, davon 17 der 94 Männer (18,0%) und 20 der 101 Frauen (19,8%). Von den 248 Basaliomen traten 160 bei Patienten ohne Basaliomatose (83 Frauen, 77 Männer) auf, 88 (40 Frauen und 48 Männer) bei Patienten mit Basaliomatose (Tabelle 2).

Tabelle 2: Basaliompatienten und Basaliomatose

Patienten	Frauen	Männer	gesamt	Prozent
ohne Basaliomatose	83 (52%)	77 (48%)	160 (100%)	65%
mit Basaliomatose	40 (46%)	48 (54%)	88 (100%)	35%
gesamt	123	125	248	100%
Prozent	50%	50%	100%	

Das Durchschnittsalter bei Bestrahlungsbeginn lag bei 78,2 Jahren (Frauen 78,5, Männer 77,8 Jahre), bei Bestrahlungsbeginn war die jüngste Frau 59,6 Jahre alt, der jüngste Mann 57,1 Jahre alt. Die älteste Patientin war bei Bestrahlungsbeginn 94,8, der älteste Patient 90,9 Jahre alt. Die Altersverteilung zeigen die Tabellen 3 a und b. Die meisten Patienten waren bei Bestrahlungsbeginn älter als 60 Jahre. Der Altersgipfel lag zwischen 70 und 80 Jahren.

Tabelle 3a: Alter der Basaliompatienten bei Therapiebeginn

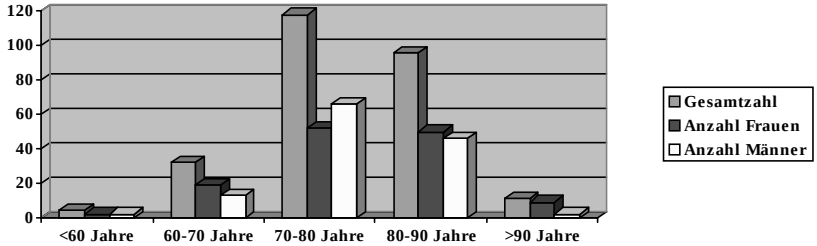


Tabelle 3b: Alter der Basaliompatienten bei Therapiebeginn

Alter in Jahren	Frauen	Männer	gesamt
< 70	16	14	30
70 – 80	52	62	114
>80	55	49	104
Mittelwert	78,5	77,8	78,2
Minimum	59,6	57,1	57,1
Maximum	94,8	90,9	94,8

2.1.1.2. Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Unter den 51 Patienten mit der Diagnose spinozelluläres Karzinom fanden sich 21 Frauen und 30 Männer (41,2 bzw. 58,8%). Ein Patient hatte 4 spinozelluläre Karzinome. Es wurden also 54 Bestrahlungsfelder mit spinozellulären Karzinomen nachbeobachtet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Multiplizität der spinozellulären Karzinome

Anzahl pro Patient	Frauen	Männer	gesamt	Felder
1 spinozelluläres Karzinom	21	29	50	50
4 spinozelluläre Karzinome	-	1	1	4
gesamt	21	30	51	54

Das mittlere Alter bei Bestrahlungsbeginn lag bei 78,6 Jahren (Frauen 80,8 Jahre, Männer 77,2 Jahre). Bei Bestrahlungsbeginn war die jüngste Frau 68,1 Jahre alt, der jüngste Mann 61,2 Jahre, die älteste Frau war bei Behandlungsbeginn 94,3 Jahre alt, der älteste Mann 91,4 Jahre. Die Altersverteilung zeigen Tabellen 5 a und b. Auch hier lag der Altersgipfel zwischen 70 und 80 Jahren.

Tabelle 5a: Alter bei Therapiebeginn bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

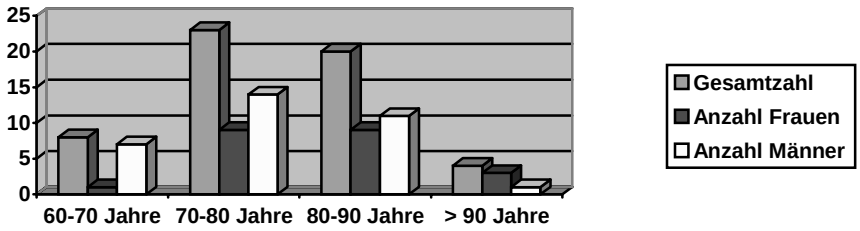


Tabelle 5b: Alter bei Therapiebeginn bei den Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Alter in Jahren	Frauen	Männer	gesamt
60 – 70	1	7	8
70 – 80	8	14	22
>80	12	12	24
Mittelwert	80,8	77,2	78,6
Minimum	68,1	61,2	61,2
Maximum	94,3	91,4	94,3

2.1.2. Lokalisation und Größe des Tumors mit histologischem Erscheinungsbild

2.1.2.1. Lokalisation und Größe der Basaliome mit histologischem Erscheinungsbild

Für die Beobachtung im Gesicht wurden 14 Lokalisationen unterschieden: nasal, orbital, auriculär, frontal, temporal, nasolabial, buccal, infraorbital, mental und perioral [43]. Am restlichen Körper wurde an folgenden Lokalisationen bestrahlt: obere Extremität, untere Extremität, Hals und Rumpf.

Insgesamt waren die Basaliome am häufigsten im Gesichtsbereich lokalisiert (226 von 248 Patienten, 91,1%). Auf den restlichen Körper verteilten sich 22 von 248 (8,9%) der Basaliome.

Im einzelnen waren die Basaliome in absteigender Häufigkeit wie folgt lokalisiert: nasal bei 67 von 248 Patienten (27,0%), orbital bei 53 Patienten (21,4%), auriculär bei 26 Patienten (10,5%, Tabelle 6).

Tabelle 6: Lokalisationen der Basaliome

Lokalisation	Frauen (Prozent der Frauen)	Männer (Prozent der Männer)	gesamt (Prozent der Patienten)
nasal	34 (27,6%)	33 (26,4%)	67 (27,0%)
orbital	32 (26,0%)	21 (16,8%)	53 (21,4%)
auriculär	5 (4,0%)	21 (16,8%)	26 (10,5%)
frontal	14 (11,4%)	8 (6,4%)	22 (8,9%)
temporal	10 (8,1%)	12 (9,6%)	22 (8,9%)
nasolabial	3 (2,4%)	2 (1,6%)	5 (2,0%)
buccal	6 (4,9%)	10 (8,0%)	16 (6,4%)
infraorbital	2 (1,6%)	2 (1,6%)	4 (1,6%)
mental	2 (1,6%)	2 (1,6%)	4 (1,6%)
perioral	6 (4,9%)	1 (0,8%)	7 (2,8%)
Gesicht gesamt	**114 (92,7%)**	**112 (89,6%)**	**226 (91,1%)**
Rumpf	3 (2,4%)	5 (4,0%)	8 (3,2%)
obere Extremität	-	2 (1,6%)	2 (0,8%)
untere Extremität	2 (1,6%)	2 (1,6%)	4 (1,6%)
Hals	4 (3,2%)	4 (3,2%)	8 (3,2%)
Körper gesamt	**9 (7,3%)**	**13 (10,4%)**	**22 (8,9%)**
gesamt	123 (100%)	125 (100%)	248 (100%)

Die Größe der bestrahlten Basaliome schwankte insgesamt zwischen 0,3 und 14 cm im Durchmesser. Mit beinahe ausgeglichener Häufigkeit zeigten sich Basaliome mit einen Flächendurchmesser zwischen <1,1 cm und 1,1 bis einschließlich 3 cm. Flächendurchmesser >3 cm wiesen nur 12 Patienten (4,8%) auf (Tabelle 7).

Der Mittelwert des größten Durchmessers aller Basaliome lag bei 1,4 cm (Frauen 1,3, Männern bei 1,6 cm).

Tabelle 7: Größe der Basaliome gemessen am größten Durchmesser

Größe	Frauen (Prozent der Frauen)	Männer (Prozent der Männer)	gesamt (Prozent der Patienten)
< 1,1 cm	63 (51,2%)	54 (43,2%)	117 (47,2%)
1,1 – 3 cm	56 (45,5%)	63 (50,4%)	119 (48,0%)
>3 cm	4 (3,3%)	8 (6,4%)	12 (4,8%)
gesamt	123 (100%)	125 (100%)	248 (100%)
Mittelwert	1,3 cm	1,6 cm	1,4 cm
Minimum	0,3 cm	0,3 cm	0,3 cm
Maximum	12 cm	14 cm	14 cm

Unter unseren behandelten Patienten hatten 136 (54,8%) solide Basaliome, 32 (12,9%) histologisch nicht näher klassifizierte Basaliome, 27 (10,9%) sklerodermiforme Basaliome, 23 (9,3%) solid-sklerodermiforme Basaliome und 12 (4,8%) oberflächliche Basaliome. Bei 6 Patienten ist nur aufgrund der klinischen Diagnose eines Basalioms bestrahlt worden. Folgende histologische Diagnosen sind seltener als 5 mal gestellt worden: basosquamös-gemischtes Basaliom, pigmentiertes Basaliom, zystisches Basaliom, solid-multizenrtisches Basaliom, keratotisch-piläres Basaliom, adenoides Basaliom, teils adamantoides Basaliom und solid-zystisches Basaliom (Tabelle 8). Im Folgenden wurden diese Diagnosen als „seltene Diagnosen“ zusammengefasst.

Tabelle 8: Histologie der Basaliome

Histologie der Basaliome	Anzahl der Frauen (Prozent der Frauen)	Anzahl der Männer (Prozent der Männer)	gesamt (Prozent aller Patienten)
solide	72 (58,6%)	64 (51,2%)	136 (54,8%)
sklerodermiform	14 (11,4%)	13 (10,4%)	27 (10,9%)
solid-sklerodermiform	12 (9,8%)	11 (8,8%)	23 (9,3%)
oberflächlich	8 (6,5%)	4 (3,2%)	12 (4,8%)
basosquamös gemischt	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
pigmentiert	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
histologisch nicht näher klassifiziert	11 (8,9%)	21 (16,8%)	32 (12,9%)
zystisch	2 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (1,2%)
solid-multizentrisch	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
keratotisch-pilär	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
adenoid	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
teils adamantoid	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
solid-zystisch	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
klinisch Basaliom	-	6 (4,8%)	6 (2,4%)
gesamt	123 (100%)	125 (100%)	248 (100%)

2.1.2.2. Lokalisation und Größe der spinozellulären Karzinome mit histologischem Erscheinungsbild

Bei den spinozellulären Karzinomen fanden sich in der Reihenfolge der Häufigkeit bei beiden Geschlechtern insgesamt folgende Lokalisationen: Unterlippe 12 von 54 Patienten (22%), nasal und orbital je 7 von 54 Patienten (13%), frontal 6 Patienten (11%), danach die Auriculärregion und das Kapillitium bei je 5 von 54 Patienten (9%). Unter den 21 spinozellulären Karzinomen, die bei Frauen beobachtet

wurden, waren die Lokalisationen nasal, orbital und Unterlippe gleich häufig mit je 4 von 21 (19%). Unter den 33 spinozellulären Karzinomen bei Männern waren 8 von 33 (24,2%) an der Unterlippe aufgetreten, 5 von 33 (15,1%) am Kapillitium und 4 von 33 (12,1%) auriculär. Die Verteilung war also geschlechtsspezifisch unterschiedlich (Tabelle 9).

Tabelle 9: Lokalisationen beim spinozellulären Karzinom

Lokalisation	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer)	gesamt (% der Patienten)
nasal	4 (19%)	3 (9%)	7 (13%)
orbital	4 (19%)	3 (9%)	7 (13%)
auriculär	1 (5%)	4 (12%)	5 (9%)
frontal	3 (14%)	3 (9%)	6 (11%)
temporal	-	3 (9%)	3 (5%)
buccal	-	1 (3%)	1 (2%)
infraorbital	-	2 (6%)	2 (4%)
Rumpf	-	1 (3%)	1 (2%)
untere Extremität	3 (14%)	-	3 (5%)
Oberlippe	2 (9%)	-	2 (4%)
Unterlippe	4 (19%)	8 (24%)	12 (22%)
Kapillitium	-	5 (15%)	5 (9%)
gesamt	21 (100%)	33 (100%)	54 (100%)

Die Tumorgröße lag zwischen minimal 0,3 cm und maximal 8 cm. Am häufigsten wurden spinozelluläre Karzinome mit einer Größe von 1,1 bis 3 cm bestrahlt: 33 von 54 (61%). Weniger häufig wurden Tumore kleiner oder gleich 1 cm und größer 3 cm bestrahlt: nur 18 von 54 (33%) bzw. 3 von 54 (6%). Im Mittel betrug der Tumordurchmesser 1,6 cm (Frauen 1,9 cm, Männer 1,5 cm, Tabelle 10).

Tabelle 10: Größe der spinozellulären Karzinome (größter Durchmesser)

Tumorgröße	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer)	gesamt (% der Patienten)
<= 1 cm	5 (24%)	4 (12%)	19 (34%)
1,1 – 3 cm	14 (67%)	19 (58%)	33 (61%)
> 3 cm	2 (9%)	1 (3%)	3 (6%)
gesamt	21 (100%)	33 (100%)	54 (100%)
Mittelwert	1,9 cm	1,5 cm	1,7 cm
Minimum	0,3 cm	0,3 cm	0,3 cm
Maximum	8 cm	3,5 cm	8 cm

Bei den Patienten unserer Studie wurde in abnehmender Häufigkeit 22 mal (41%) die histologisch nicht näher klassifizierte Diagnose spinozelluläres Karzinom (11 Frauen, 11 Männer), 12 mal (22%) reifes spinozelluläres Karzinom, Broders I (4 Frauen, 8 Männer), 10 mal (18%) initiales spinozelluläres Karzinom (4 Frauen, 6 Männer), gestellt. Bei nur je einem Patienten (2%) wurde die Diagnosen spinozelluläres Karzinom Broders II-III (ein Mann) und spinozelluläres Karzinom Broders III (ebenfalls ein Mann) gestellt (Tabelle 11). Wegen der geringen Fallzahlen haben wir im Weiteren die Diagnosen spinozelluläres Karzinom, Broders II-IV, zusammengefasst.

Tabelle 11: Histologie der spinozellulären Karzinome

Histologie	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer)	gesamt (% aller Patienten)
histologisch nicht näher klassifiziertes spinozell. Karzinom	11 (52%)	11 (33%)	22 (41%)
initiales spinozell. Karzinom	4 (19%)	6 (18%)	10 (18%)
reifes spinozell. Karzinom, Broders I	4 (19%)	8 (24%)	12 (22%)
spinozell. Karzinom, Broders II	1 (5%)	3 (9%)	4 (7%)
spinozell. Karzinom, Broders II-III	-	1 (3%)	1 (2%)
spinozell. Karzinom, Broders III	-	1 (3%)	1 (2%)
entdiff. spinozell. Karzinom, Broders IV	1 (5%)	3 (9%)	4 (7%)
gesamt	21 (100%)	33 (100%)	54 (100%)

2.2. Methoden

2.2.1. Das Dermopan-Gerät

In der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München kommt bei der Bestrahlung von Basaliomen und spinozellulären Karzinomen seit 1978 das Dermopan 2-Gerät der Firma Siemens-Reiniger-Werke zum Einsatz (**Bild 1**). Es handelt sich hierbei um ein Gerät, das mit einer Spannung von 10 bis 50 kV betrieben wird, wodurch bei entsprechender Filterung und jeweiliger Eichung Gewebehalbwertstiefen (GHWT) von 0,2 bis 12 mm erzielt werden können. Der

Dermopan 2 hat eine berylliumgefensterte Röhre. Beryllium hat ein geringes Atomgewicht und dadurch eine geringe eigene Filterwirkung. So treten weiche Strahlen in großer Menge aus, die dann zur Behandlung eingesetzt werden. Gleichzeitig läßt sich eine hohe Dosisleistung erzielen, was in der Bestrahlungspraxis vorteilhaft ist, da nur kurze Bestrahlungszeiten nötig sind. Bei weichen Röntgenstrahlen führt vor allem die Strahlenqualität zu dem erwünschten Dosisabfall in der Tiefe, im Gegensatz zur Nahbestrahlung (extrem kleiner Fokus-Haut-Abstand), bei der der Dosisabfall durch Divergenz der Strahlung entsteht.
Die Dosisleistung ist beim Dermopan 2 je nach Fokus-Haut-Abstand (FHA) standardisiert. Die Dosisleistung liegt in 30 cm FHA bei etwa 1 Gy/Minute, in 15 cm FHA bei 4 Gy/Minute, ist also dem quadratischen Abstandsgesetz entsprechend höher. Diese Standardisierung wird möglich, da eine Filtersicherung eingebaut ist, die nur erlaubt mit dem Filter zu bestrahlen, das der gewünschten Spannungsstufe zugeordnet ist. Dies trägt zur Verbesserung der Sicherheit bei und erleichtert die Berechnung der notwendigen Behandlungszeit. Das Dermopan-Gerät hat einen breiten Nutzstrahlkegel von 55°, über den die Intensität weitgehend gleichmäßig verteilt ist. Dadurch können auch größere Hautpartien gleichmäßig bestrahlt werden. Bestrahlung großer Flächen ist möglich.
Die Intensitätsabnahme mit wachsender Tiefe ist steil und ergibt sich aus der Absorption der Strahlung im Zusammenspiel mit der Streuung. Der Einfluß der geometrischen Divergenz ist demgegenüber minimal. Dies erlaubt eine Schonung des unter dem Tumor liegenden gesunden Gewebes. Bei einem FHA von 30 cm kann die GHWT unter Veränderung der Spannungsstufen etwa von 3,5 mm bis 12 mm eingestellt werden, in 15 cm FHA von 0,2 mm bis 11 mm. Diese Werte schwanken je nach Dosierung und Eichung des Geräts, das mehrmals im Jahr überprüft wird. Tabelle 12 zeigt den Stand vom 19.03.1997 [15, 35, 37].

Bild 1: Das Bestrahlungsgerät „Dermopan 2“ der Firma Siemens-Reininger-Werke, Baujahr 1978.

Tabelle 12: Mögliche Bestrahlungseinstellungen mit dem Dermopan 2

Stufe	Tubus	FHA	Filter (mm Al)	Oberflächendosisleistung	Bestrahlungszeit 3,0 Gy	Bestrahlungszeit 4,0 Gy	GHWT
I	3	15 cm	0,02	7,11 Gy/min	25 s	34 s	0,2 mm
II	3	15 cm	0,17	5,22 Gy/min	34 s	46 s	2,5 mm
II	12	30 cm	0,17	1,35 Gy/min	2 min 13 s	2 min 58 s	3,5 mm
II	3	30 cm	0,17	1,30 Gy/min	2 min 18 s	3 min 5 s	3,2 mm
III	3	15 cm	0,45	4,27 Gy/min	42 s	56 s	6 mm
III	12	30 cm	0,45	1,14 Gy/min	2 min 38 s	3 min 31 s	8 mm
III	3	30 cm	0,45	1,09 Gy/min	2 min 45 s	3 min 45 s	7 mm
IV	3	15 cm	0,80	3,81 Gy/min	47 s	1 min 3 s	11 mm
IV	3	30 cm	0,80	0,99 Gy/min	3 min 2 s	4 min 2 s	12 mm

2.2.2. Strahlentherapeutisches Vorgehen

Vor Beginn jeder Behandlung ist entsprechend der gesetzlich vorgeschriebenen Röntgenverordnung ein Behandlungsplan aufzustellen [112]. Hierin werden die Körperregion des Bestrahlungsfeldes, die Art der Bestrahlung, die angestrebte Gesamtdosis, die Einzelbestrahlungen mit Dosis, Fokus-Haut-Abstand (FHA), Gewebehalbwerttiefe (GHWT) und die Zeitpunkte der Bestrahlung mit Intervall und eventuellen Pausen festgelegt.

In der Regel wird fünfmal pro Woche mit Pausen an den Wochenenden bestrahlt.

Meist liegen die Einzeldosen zwischen 3 und 5 Gy, wobei bei ausgedehnteren Tumoren die Einzeldosis niedriger gewählt wird, um umliegendes Gewebe zu schonen. Als Gesamtdosis wird bei Basaliomen und spinozellulären Karzinomen

üblicherweise 60 Gy angestrebt. Nach der letzten Behandlung sollte eine vollständige Tumorrückbildung und eine zumindest beginnende Erosivreaktion erreicht sein. Dies zeigt **Bild 2** mit einem Patienten mit Basaliom unter Bestrahlung: der Tumorrandwall ist noch deutlich aufgeworfen, die Strahlentherapie noch nicht abgeschlossen. **Bild 3** zeigt denselben Patienten am Tag der letzten Bestrahlung. Eine vollständige Tumorrückbildung ist erreicht worden, das Bestrahlungsfeld ist teilweise erosiv.

Bild 2: Patient mit Basaliom an der linken Schläfe bei noch nicht abgeschlossener Bestrahlungsbehandlung: der Tumorrandwall ist deutlich aufgeworfen.

Bild 3: Derselbe Patient am Tag der letzten Bestrahlung. Der Tumorrandwall ist vollständig zurückgebildet, das Bestrahlungsfeld teilweise erosiv.

Die Feldgröße ist durch die klinisch abschätzbare Tumorgröße plus einem kleinen Sicherheitsabstand vorgegeben. Der von uns gebrauchte Gerätetyp Dermopan 2 hat zwei standardisierte FHA: Bei einem FHA von 30 cm sind bei unseren Patienten GHWT von 3,2 bis 15 mm angewandt worden, bei einem FHA von 15 cm zwischen 2,5 und 11 mm. Die Gewebehalbwertstiefe entspricht der Tiefenlage derjenigen Schicht des Gewebes, in der die Dosis infolge Schwächung und Divergenz auf die Hälfte abgefallen ist. Sie sollte der klinisch geschätzten Tumordicke entsprechen [15, 36, 77, 78, 79].

2.2.2.1. Strahlentherapeutisches Vorgehen bei Basaliom

2.2.2.1.1. Protokoll der Strahlentherapie bei Basaliom

Das Protokoll einer Strahlentherapie wird für jeden Tumor gleich folgendermaßen geplant: Die geschätzte Tumordicke gibt die GHWT vor. Bei kleinen Feldgrößen (bis ca. 2 cm Durchmesser) und ebenen Tumoren wird in 15 cm FHA bestrahlt, bei größeren oder erhabenen Tumoren in 30 cm FHA. Als Gesamtdosis wird einheitlich 60 Gy angestrebt, je nach klinischem Bild (Tumorrückbildung, Erosivreaktion) gegen Ende der Bestrahlungsbehandlung kann eine Einzeldosis mehr oder weniger appliziert werden. Die Einzeldosis beträgt 3 Gy, wobei bei weniger ausgedehnten Tumoren eine etwas höhere Einzeldosis (4 Gy, bei einzelnen Patienten 5 Gy) gewählt werden kann. Unter den 248 Basaliomen bei Patienten kamen so 38 „Varianten“ der Bestrahlung zur Anwendung. Am häufigsten (bei 119 von 248) das von uns als Schema Nr. 5 bezeichnete mit 20 Einzeldosen à 3 Gy, also einer Gesamtdosis von 60 Gy, appliziert bei einem FHA von 30 cm mit einer GHWT von 7 mm. Am zweithäufigsten wurde das Schema Nr. 12 angewandt (27 mal) mit 20 mal 3 Gy, also ebenfalls einer Gesamtdosis von 60 Gy, jedoch aus einem FHA von 15 cm mit einer GHWT von 6 mm. An dritter Stelle steht Schema Nr.

8, das bei 17 Patienten zur Anwendung kam. Dabei wurde 15 mal mit 4 Gy bestrahlt in einem FHA von 30 cm mit einer GHWT von 7 mm. Tabelle 13 zeigt die bei Basaliomen von uns verwendeten Bestrahlungsprotokolle mit der Anzahl der Patienten, bei denen sie verwendet wurden.

Tabelle 13: Therapieschemata bei Patienten mit Basaliom

Anzahl der Patienten	Schema	Anzahl der Bestrahlungen x Einzeldosis = Gesamtdosis			GHWT in mm	FHA in cm
5	1	20	3 Gy	60 Gy	3,5	30
1	2	20	3 Gy	60 Gy	8	15
1	3	12	10x5 Gy und 2x4 Gy	58 Gy	7	30
10	4	20	3 Gy	60 Gy	8	30
119	5	20	3 Gy	60 Gy	7	30
9	6	15	4 Gy	60 Gy	6	15
3	7	19	3 Gy	57 Gy	6	15
17	8	15	4 Gy	60 Gy	7	30
3	9	20	3 Gy	60 Gy	12	30
2	10	18	3 Gy	54 Gy	3,5	30
10	11	20	3 Gy	60 Gy	3,2	30
27	12	20	3 Gy	60 Gy	6	15
2	13	12	5 Gy	60 Gy	6	15
2	14	18	6x 4Gy und 12x 3Gy	60 Gy	6	15
1	15	20	3 Gy	60 Gy	10x 8mm und 10x 6mm	10x 30 cm und 10x 15 cm
2	16	20	3 Gy	60 Gy	3	15
1	17	19	2x 4Gy und 17x 3Gy	59 Gy	7	30
1	18	20	3 Gy	60 Gy	6	30

Anzahl der Patienten	Schema	Anzahl der Bestrahlungen x Einzeldosis = Gesamtdosis			GHWT in mm	FHA in cm
1	19	20	3 Gy	60 Gy	12 mm, dann 7	30
1	20	16	4 Gy	64 Gy	7	30
1	21	20	3 Gy	60 Gy	15x 11 mm und 5x 6 mm	15
4	22	19	3 Gy	57 Gy	7	30
4	23	18	3 Gy	54 Gy	7	30
2	24	15	4 Gy	60 Gy	8	30
1	25	12	4 Gy	48 Gy	7	30
1	26	18	3 Gy	54 Gy	6	15
1	27	13	5x 5Gy und 8x 4Gy	57 Gy	7	30
1	28	15	4 Gy	60 Gy	15	30
1	29	21	20x 3Gy und 1x 15 Gy	75 Gy	6	15
1	30	14	4 Gy	56 Gy	8	30
1	31	15	3x 5Gy und 11x 4Gy	59 Gy	7	30
2	33	15	4 Gy	60 Gy	2,5	15
2	34	18	2x 4Gy und 16x 3Gy	56 Gy	7	30
1	35	18	6x 4Gy und 12x 3Gy	60 Gy	7	30
2	36	16	6x 3Gy und 10x 4Gy	58 Gy	8	30
1	37	16	7x 3Gy und 9x 4Gy	57 Gy	6	15
2	38	20	3 Gy	60 Gy	15	30
2	45	16	3 Gy	48 Gy	12x 8mm und 4x 3,5 mm	30

Nachfolgend die einzelnen Faktoren des Therapieplans:

2.2.2.1.2. Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen bei Basaliom

Bei unseren Patienten mit Basaliomen schwankte die Gesamtdosis zwischen minimal 48 Gy und maximal 75 Gy. Durchschnittlich wurde mit 59,65 Gy bestrahlt (Frauen 60,11, Männer 59,18 Gy). Am häufigsten, bei 219 von 248 Patienten (88%) wurde bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy bestrahlt, am zweithäufigsten bis 57 Gy bei 9 Patienten.
Diese Gesamtdosis wurde in Einzeldosen zwischen 3 und 5 Gy appliziert. Bei 199 von 248 Patienten betrugen die Einzeldosen 3 Gy, bei 34 Patienten 4 Gy, bei 9 Patienten 3 und 4 Gy.
183 von 248 Felder bei Patienten wurden 20 mal bestrahlt. Bei 32 Patienten wurde in 15 Sitzungen bestrahlt, bei 12 Patienten wurde die Gesamtdosis in 18 Bestrahlungen fraktioniert. Seltener wurde in 12, 14, 16, 17, 19 oder 21 Behandlungen fraktioniert.

2.2.2.1.3. Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei Basaliom

Ein größerer FHA muß bei „ungünstigeren“ Tumoren mit größerem oder unebenem Bestrahlungsfeld gewählt werden. Bei den Patienten mit Basaliomen wurde 195 mal im Fokus-Haut-Abstand (FHA) von 30 cm bestrahlt, 52 mal in einem FHA von 15 cm. Bei einem Patienten wurde nach 10 Bestrahlungen im FHA von 30 cm auf 15 cm FHA übergegangen und nochmals 10 Bestrahlungen appliziert.
Bei den meisten Patienten, nämlich bei 153 von 248 wurde bei einer GHWT von 7 mm bestrahlt. Bei 47 Patienten wurde eine GHWT von 6 mm gewählt, bei 16 Patienten 8 mm. Unter der Bezeichnung „andere“ GHWT fassen wir zusammen: 3 Patienten mit GHWT 15 mm, 3 Patienten mit GHWT 12 mm, ein Patient, bei dem zuerst mit 8mm, dann mit 6 mm GHWT bestrahlt wurde, 2 Patienten, bei denen zuerst mit 8 mm, dann

mit 3,5 mm GHWT bestrahlt wurde, ein Patient, bei dem von einer GHWT von 7 mm auf 12 mm erhöht wurde und ein Patient, bei dem von 6 mm auf 11 mm erhöht wurde (Tabelle 14).

Tabelle 14: Gewebehalbwertstiefe bei Patienten mit Basaliom

GHWT	Frauen	Männer	gesamt
< 4 mm	10 (8,1%)	11 (8,8%)	21 (8,5%)
6 mm	27 (22,0%)	19 (15,2%)	46 (18,5%)
7 mm	74 (60,2%)	78 (62,4%)	152 (61,3%)
8 mm	5 (4,1%)	11 (8,8%)	16 (6,5%)
andere	7 (5,7%)	6 (4,8%)	13 (5,2%)
gesamt	123 (100%)	125 (100%)	248 (100%)
Mittelwert	6,82 mm	6,73 mm	6,78 mm
Minimum	2,5 mm	3 mm	2,5 mm
Maximum	15 mm	12 mm	15 mm

2.2.2.2. Strahlentherapeutisches Vorgehen bei spinozellulärem Karzinom

2.2.2.2.1. Protokoll der Strahlentherapie bei spinozellulärem Karzinom

Grundsätzlich wird zur Bestrahlungsplanung vorgegangen, wie bereits im Abschnitt über Protokolle der Strahlentherapie bei Basaliomen (2.2.2.1.1.) erklärt. Bei den 54 Patienten mit spinozellulären Karzinomen ergeben sich dadurch 21 verschiedene Protokolle, nur drei Protokolle wurden mehr als fünf mal angewendet, nämlich Schema Nr. 5 bei 11 Patienten (7 Frauen, 4 Männer), Schema Nr. 44 bei 8 Patienten (1 Frau, 7 Männer) und Schema Nr. 12 bei 6 Patienten (2 Frauen, 4 Männer, Tabelle 15).

Tabelle 15: Therapieschemata bei spinozellulären Karzinomen

Anzahl der Patienten	Schema	Anzahl der Bestrahlungen x Einzeldosis = Gesamtdosis			GHWT	FHA
3	4	20	3 Gy	60 Gy	8 mm	30 cm
11	5	20	3 Gy	60 Gy	7 mm	30 cm
1	8	15	4 Gy	60 Gy	7 mm	30 cm
1	9	20	3 Gy	60 Gy	12 mm	30 cm
3	11	20	3 Gy	60 Gy	3,2 mm	30 cm
6	12	20	3 Gy	60 Gy	6 mm	15 cm
1	21	20	3 Gy	60 Gy	15x 11 mm und 5x 6 mm	15 cm
1	22	19	3 Gy	57 Gy	7 mm	30 cm
1	23	18	3 Gy	54 Gy	7 mm	30 cm
1	38	20	3 Gy	60 Gy	15 mm	30 cm
8	44	21	9x 4Gy und 12x 3Gy	72 Gy	7 mm	30 cm
1	45	16	3 Gy	48 Gy	12x 8 mm und 4x 3,5	30 cm
3	46	18	4 Gy	72 Gy	15 mm	30 cm
1	48	12	5 Gy	60 Gy	12 mm	30 cm
1	49	22	3 Gy	66 Gy	6 mm	15 cm
1	50	17	9x 4 Gy und 8x 3Gy	60 Gy	7 mm	30 cm
1	51	15	4 Gy	60 Gy	3,2 mm	30 cm

Anzahl der Patienten	Schema	Anzahl der Bestrahlungen x Einzeldosis = Gesamtdosis			GHWT	FHA
1	52	15	4 Gy	60 Gy	9x 8 mm und 6x 3,5 mm	30 cm
1	53	20	3 Gy	60 Gy	15x 15 mm und 5x 8 mm	30 cm
2	54	19	9x 4Gy und 10x 3 Gy	66 Gy	7 mm	30 cm
3	55	15	4 Gy	60 Gy	12 mm	30 cm
1	56	21	9x 4 Gy und 12x 3 Gy	72 Gy	15 mm	30 cm

Folgende Faktoren wurden in den Bestrahlungsplänen variiert:

2.2.2.2.2. Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen bei spinozellulärem Karzinom

Bei den Patienten mit spinozellulären Karzinomen lag die Gesamtdosis zwischen 48 und 72 Gy. Am häufigsten, bei 36 Patienten (13 Frauen, 23 Männer) wurde bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy bestrahlt, am zweithäufigsten , bei 12 Patienten (4 Frauen, 8 Männer) bis zur Gesamtdosis von 72 Gy. Bei 3 Patienten (2 Frauen, 1 Mann) wurde bis 66 Gy bestrahlt. Bis zu einer Gesamtdosis von 48 Gy (1 Frau), 54 Gy (1 Mann) und 57 Gy (1 Frau) wurde nur je ein mal bestrahlt.
Diese Gesamtdosen waren bei 32 Patienten (14 Frauen, 18 Männer) in Einzeldosen von 3 Gy aufgeteilt. Bei 12 Patienten (3 Frauen, 9 Männer) wurde während der Behandlung von 4 Gy auf 3 Gy Einzeldosis zurückgegangen, bei 9 Patienten (4 Frauen, 5 Männer) wurde durchgängig mit einer Einzeldosis von 4 Gy bestrahlt, und bei nur einem Patienten (1 Mann) wurde eine Einzeldosis von 5 Gy gewählt.

Die Anzahl der Bestrahlungen schwankte zwischen 12 und 22 Sitzungen. Zum Beispiel wurde bei 28 Patienten (11 Frauen, 17 Männer) die Behandlung an 20 Terminen durchgeführt, bei 9 Patienten (2 Frauen, 7 Männer) an 21 Terminen und bei 6 Patienten (2 Frauen, 4 Männer) an 15 Terminen.

2.2.2.2.3. Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei spinozellulärem Karzinom

Wie bereits bei den Basaliomen erwähnt, muß auch bei „ungünstigeren“ spinozellulären Karzinomen mit größerem oder unebenem Bestrahlungsfeld ein größerer FHA gewählt werden. Bei den Patienten mit spinozellulären Karzinomen wurde bei 8 (3 Frauen, 5 Männer) mit einem FHA von 15 cm bestrahlt. Bei 46 Patienten (18 Frauen, 28 Männer) wurde mit 30 cm FHA bestrahlt.

Bei 25 Patienten (11 Frauen , 14 Männer) wurde mit einer GHWT von 7 mm bestrahlt. Bei 6 Patienten (3 Frauen, 3 Männer) betrug die GHWT 15 mm, bei 5 Patienten (5 Männer) 12 mm. Bei 3 Patienten wurde mit einer GHWT von 8 mm (3 Männer), bei 4 Patienten mit 3,2 mm (2 Frauen, 2 Männer) bestrahlt. 2 Patienten, bei denen von 8 auf 3,5 mm GHWT zurückgegangen wurde, ein Patient, bei dem von 11 auf 6 mm und einen Patienten bei dem von 15 auf 8 mm zurückgegangen wurde, sind unter „andere“ GHWT in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Gewebehalbwertstiefen bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

GHWT	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer	gesamt (% der Patienten)
3,2 mm	2 (10%)	2 (6%)	4 (7%)
6 mm	3 (14%)	4 (12%)	7 (13%)
7 mm	11 (52%)	14 (42%)	25 (46%)
8 mm	-	3 (9%)	3 (5%)
12 mm	-	5 (15%)	5 (9%)
15 mm	3 (14%)	3 (9%)	6 (11%)
andere	2 (10%)	2 (6%)	4 (7%)
gesamt	21 (100%)	33 (100%)	54 (100%)
Mittel-wert	7,8 mm	8,3 mm	8,1 mm

2.2.3. Strahlenschutz

Es ist stets sorgfältig darauf zu achten, daß einerseits der Patient, andererseits die behandelnden Personen nicht unnötiger Strahlung ausgesetzt sind. Zum Schutz des Patienten wird die Haut in der Umgebung des Bestrahlungsfelds mit entsprechend ausgeschnittenen Bleigummischablonen von mindestens 0,5 mm Bleiäquivalent abgedeckt. Wenn Tumoren über Knorpel- und Knochengewebe mit einer dünnen darunterliegenden Hautschicht (Nasenflügel, Ohr) bestrahlt wurden, war ein Bleischutz an der Rückseite des Bestrahlungsfeldes plaziert. Wegen der höheren Energieabsorption in Knochen und Knorpel wurden geringere GHWT bei Tumoren über diesen Geweben gewählt. Die Augenlinse muß bei Bestrahlung der Orbitalgegend geschützt werden, um Glaukom, Ektropium und Katarakt zu vermeiden. Nach Anaesthesierung der Konjunktiva werden deshalb Schutzschalen aus Bleiglas mit doppelläufigem Halterungsfaden in den Bindehautsack eingelegt. Die Schutzschalen werden sorgfältig nach Gebrauch desinfiziert.

Zur Prophylaxe von Konjunktivitis oder Keratitis verordneten wir unseren Patienten eine fetthaltige Augensalbe. Bei Bestrahlung im Bereich der äußeren Mundhöhlenbegrenzung kann eine entzündliche Gingivareaktion durch Einlegen einer mit einem Gummifingerling überzogenen Bleiplatte (0,5 mm dick) zumindest reduziert werden. Zusätzlicher Bleischutz bedeckt Schilddrüse und Gonaden des Patienten. Die Behandelnden tragen Bleigummischürzen [15, 36].

2.2.4. Nachbeobachtungszeit

2.2.4.1. Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit Basaliom

Die mittlere Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit Basaliomen betrug 5,1 Jahre (minimal 0,1 Jahre, maximal 14,4 Jahre, Median 4,3 Jahre), bei den Männern 4,8 Jahre (minimal 0,2 Jahre, maximal 14,3 Jahre, Median 4,0 Jahre), bei den Frauen 5,3 Jahre (minimal 0,1 Jahre, maximal 14,4 Jahre, Median 4,7 Jahre).

Bei 128 von 248 Basaliomen (also 51,6%) bei 195 Basaliompatienten konnte bis zum Tod der Patienten nachbeobachtet werden, hier betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 4,8 Jahre (minimal 0,1, maximal 14,3 Jahre, Median 3,8 Jahre). Bei den Patienten, die bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt weiterbetreut werden (127 Patienten, 69 Frauen, 58 Männer) betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 6,2 Jahre (Frauen 6,4, Männer 6,0 Jahre; Median 5,0 Jahre, Frauen 5,1, Männer 5,0 Jahre).

Bei den Patienten, die frei von einem Rezidiv blieben (221 Patienten, 110 Frauen, 111 Männer) betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 6,0 Jahre (Frauen 6,4, Männer 5,5 Jahre, Median 5,1 Jahre, Frauen 5,5, Männer 4,8 Jahre). Die Nachbeobachtungszeit bis zum Auftreten eines histologisch gesicherten Rezidivs bei 27 Patienten (16 Frauen, 11 Männer) betrug 2,7 Jahre (Frauen 2,6, Männer 2,8 Jahre, Median 1,9 Jahre, Frauen 1,8 Jahre, Männer 2,0 Jahre). Bei 8 Patienten

bestand klinisch der Verdacht auf ein Rezidiv, das histologisch jedoch nicht untersucht werden konnte (3 Frauen, 5 Männer). Diese 8 Patienten lehnten eine Probeentnahme ab oder verstarben, bevor eine Probeentnahme durchgeführt werden konnte. Hier betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs 2,5 Jahre (Frauen 4,6, Männer 1,2 Jahre, Median 2,2 Jahre, Frauen 5,1, Männer 1,1 Jahre). Der Unterschied zwischen der Gruppe der Frauen und der der Männer muß bei bei sehr kleinen Fallzahlen von 3 bzw. 5 als zufällig gewertet werden.
Bei 119 von 248 Basaliomen (48,0%) verstarben die Patienten tumorunabhängig nach erfolgreicher Strahlentherapie (57 Frauen und 62 Männer). Hier betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 4,9 Jahre (Frauen 5,2, Männer 4,7 Jahre, Median 4,0 Jahre, Frauen 4,1, Männer 3,9 Jahre).

2.2.4.2. Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Bei den 51 Patienten mit 54 spinozellulären Karzinomen betrug die Nachbeobachtungszeit im Mittel 5,8 Jahre (Frauen 5,7 Jahre, Männer 5,8 Jahre, Median 4,2 Jahre, Frauen 4,3, Männer 3,8 Jahre). Das waren minimal 0,2 Jahre und maximal 14,4 Jahre. In der Nachbeobachtungszeit frei von einem Rezidiv blieben 48 von 54 Bestrahlungsfelder der Patienten (88,9%, 17 Frauen und 31 Männer). Hier betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit 6,2 Jahre (Frauen 6,5, Männer 6,1 Jahre, Median 4,5 Jahre, Frauen 5,1, Männer 4,4 Jahre). Geheilt verstorben sind 23 Patienten (8 Frauen, 15 Männer). Die mittlere Nachbeobachtungszeit in dieser Gruppe war 5,4 Jahre (Frauen 6,9, Männer 4,5 Jahre, Median 4,4 Jahre, Frauen 7,2, Männer 2,4 Jahre). Bei 4 Patienten (3 Frauen, 1 Mann) wurde ein Rezidiv histologisch gesichert. Die Zeit bis dahin betrug im Mittel 2,2 Jahre (Frauen 2,2, bei dem Mann 2,4 Jahre, Median 2,1 Jahre, Frauen 1,8, Männer 2,4 Jahre). Bei einer Patientin bestand nach 2,9 Jahren der klinische Verdacht

auf ein Rezidiv. Dies konnte histologisch jedoch nicht untersucht werden.

2.2.5. Statistik

Zur Analyse der Rezidivhäufigkeit der behandelten Basaliome der Patienten der vorliegenden Studie wurden Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Zeit (in Jahren) ab Abschluß der Bestrahlungbehandlung berechnet. Diese wurden für 5-Jahres-rezidivfreie Zeit graphisch dargestellt. Unterschiede zwischen den Kurven wurden mittels Logrank-Test gesichert oder verworfen.Die verwendete Sofware ist SAS 6.12 (Statistic Analysis Systems Institute Inc., Cary, North Carolina, U.S.A.). Bei 51 Patienten mit spinozellulären Karzinomen, bei denen es in 5 zu Rezidiven kam sind die erwarteten Häufigkeiten so klein, daß die Durchführung einer statistischen Testung nicht möglich oder sinnvoll ist. In der Gruppe der Patienten mit Basaliomen gibt es, wenn man pro Patient nur je einen Tumor beobachtet, 195 behandelte Basaliome, bei denen es in 24 Bestrahlungsfeldern zu einem Rezidiv kam. Hier sind die Testverfahren anwendbar. Die Kaplan-Meier-Methode dient dazu, möglichst viele der erhobenen Daten in die statistischen Berechnungen einbeziehen zu können. Diese Methode schätzt rezidivfreie Zeiten ab und so können unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten in einen Test eingehen. Die graphische Darstellung von Überlebenszeiten oder in unserem Fall von rezidivfreier Zeit ergibt eine Treppenfunktion, wie wir sie im Ergebnisteil zeigen werden. Als Beobachtungszeitraum haben wir 5 Jahre gewählt, da dies in etwa der mittleren Nachbeobachtungszeit unserer Patienten entspricht [41, 115].

3. ERGEBNISSE

3.1. Heilerfolg

3.1.1. Heilerfolg bei Patienten mit Basaliom

Von den 248 behandelten Basaliomen bei Patienten blieben 213 (85,9%) in der Nachbeobachtungszeit frei von einem Rezidiv. Das waren 104 (84,5%) von 123 Frauen und 109 (87,2%) von 125 Männern. Betrachtet man nur Patienten, die mindestens 3 Jahre nach Therapiebeginn erscheinungsfrei blieben, waren das 151 von 189 Patienten (79,9%), werden mindestens 5 Jahre Nachbeobachtungszeit vorausgesetzt, so blieben von 137 Patienten 99 erscheinungsfrei (72,3%).

3.1.2. Heilerfolg bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Von den 54 behandelten spinozellulären Karzinomen bei Patienten blieben 48 in der Nachbeobachtungszeit frei von einem Rezidiv. Das entsprach einem Gesamtheilerfolg von 88,9%, bei Frauen 81,0% (17 von 21 blieben erscheinungsfrei), bei den Männern 93,9% (31 von 33). Ein Beispiel eines solchen Heilerfolgs bei einer Patientin zeigen **Bilder 4-6.** 33 von 39 Patienten sind über mindestens 3 Jahre erscheinungsfrei geblieben, das sind 84,6% (Frauen 78,9% (15 von 19), Männer 90,0% (18 von 20)). Möchte man den Heilerfolg erst nach mindestens 5 Jahren beurteilen, waren die Ergebnisse wie folgt: 22 von 28 ausreichend lang beobachteten Patienten blieben ohne Rezidiv, das sind 78,6%.

Bilder 4-6: Patientin mit spinozellulärem Karzinom am Lidrand lateral rechts bis temporal.

Bild 4: Der Befund vor der Bestrahlung. Erythematöse Plaque mit unregelmäßiger, scharfer Begrenzung. Histologisch zeigte sich ein oberflächliches spinozelluläres Karzinom.

Bild 5: Bei Abschluß der Bestrahlungsbehandlung zeigt sich ein Erythem mit zentraler serös-hämorrhagischer Kruste.

Bild 6: Sechs Wochen nach Abschluß der Bestrahlungs-behandlung. Noch leichtes Erythem mit zentraler Kruste, ein gutes kosmetisches Ergebnis ist zu erwarten. Die Patientin blieb innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei.

3.2. Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen

Das beste kosmetische Ergebnis wurde als „unauffällig“ bezeichnet, das heißt, daß man das Bestrahlungsfeld von der umgebenden Haut nicht unterscheiden konnte.

3.2.1. Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen bei Patienten mit Basaliom

Unter den 248 Bestrahlungsfeldern bei Patienten mit Basaliom resultierte bei 190 Patienten (76,6%) ein sehr gutes, unauffälliges Bestrahlungsfeld. Unter den 123 Frauen zeigten sich 92 unauffällige Bestrahlungsfelder (74,8%), unter den 125 Männern blieben 98 Bestrahlungsfelder oder 78,4% unauffällig.

Die häufigste Nebenwirkung (10 Patienten, entspricht 4,0%) bei der Bestrahlungsbehandlung bei Basaliomen war eine leichte Depigmentierung. Die **Bilder 7 und 8** zeigen einen Patienten mit einem Basaliom an der Rückseite der Ohrmuschel vor Bestrahlung und das kosmetische Ergebnis mit leichter Depigmentierung sechs Wochen nach Abschluß der Strahlenbehandlung. Bei je 3 Patienten (1,2%) trat Hyper- und Hypopigmentierung oder Teleangiektasien auf (Tabelle 17).

Bild 7: Ein Patient mit einer Läsion an der Rückseite der linken Ohrmuschel. Histologisch zeigte sich ein oberflächliches Basaliom.

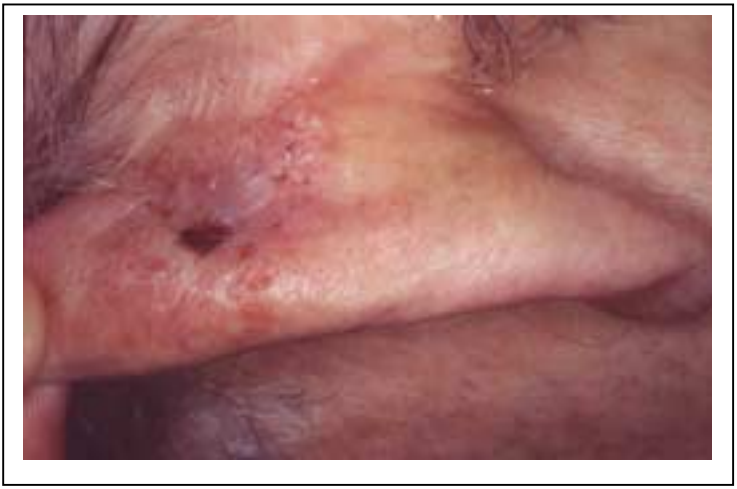


Bild 8: Als kosmetisches Ergebnis leichte Depigmentierung im Bestrahlungsfeld sechs Wochen nach Abschluß der Bestrahlungsbehandlung. Der Patient blieb innerhalb der Nachbeobachtungszeit rezidivfrei.

Tabelle 17: Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen bei Patienten mit Basaliom

kosmetisches Ergebnis und Nebenwirkungen	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer)	gesamt (% der Patienten)
unauffällig	92 (74,8%)	98 (78,4%)	190 (76,6%)
Hyper- und Hypopigmentierung	2 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Hyperpigmentierung	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Keloidbildung	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
leichte Depigmentierung	4 (3,2%)	6 (4,8%)	10 (4,0%)
leichtes Erythem	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Teleangiektasien	2 (1,6%)	1 (0,8%)	3 (1,2%)
aktinische Keratose (histologisch gesichert)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
alle Nebenwirkungen	12 (9,8%)	11 (8,8%)	23 (9,3%)
gesamt	123 (100%)	125 (100%)	248 (100%)

3.2.2. Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Bei 42 von 54 Patienten war das Bestrahlungsfeld schließlich unauffällig, das sind 78%. 14 von 21 bestrahlten spinozellulären Karzinomen bei Frauen hinterließen ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis (67%), ebenso 28 von 33 bestrahlte spinozelluläre Karzinome bei Männern (85%). Bei 6 von 54 (11%) Patienten traten Nebenwirkungen auf, nämlich je ein mal (2%) Teleangiektasien, leichtes Erythem, leichte Depigmentierung, Hyper- und Hypopigmentierung und chronische Radiodermatitis. Bei einem Patienten kam es zum Auftreten eines neuen Basalioms auf dem Bestrahlungsfeld des spinozellulären Karzinoms (Tabelle 18).

Tabelle 18: Kosmetisches Ergebnis und lokale Nebenwirkungen bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

kosmetisches Ergebnis und Nebenwirkungen	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer)	gesamt (% der Patienten)
unauffällig	14 (67%)	28 (85%)	43 (78%)
chronische Radiodermatitis	1 (5%)	-	1 (2%)
Hyper- und Hypopigmentierung	1(5%)	-	1 (2%)
leichte Depigmentierung	-	1 (3%)	1 (2%)
leichtes Erythem	-	1(3%)	1(2%)
Teleangiektasien	-	1(3%)	1(2%)
Basaliom (histologisch gesichert)	1(5%)	-	1(2%)
alle Nebenwirkungen	3 (14%)	3 (9%)	6 (11%)
gesamt	21	33	54 (100%)

3.3. Rezidive

3.3.1 Rezidivzahlen und Entwicklungszeit

3.3.1.1. Rezidive bei Patienten mit Basaliom

Unter den 248 nachbeobachteten Patienten mit 195 Basaliomen kam es bei 27 zu einem histologisch gesicherten Rezidiv, das sind 10,9% (16 von 123 Frauen oder 13,0%, 11 von 125 Männern oder 8,8%). Bei weiteren 8 Patienten (3,2%, 3 von 123 Frauen und 5 von 125 Männern) ergab sich klinisch der Verdacht auf ein Rezidiv, ohne daß dies histologisch gesichert werden konnte. Insgesamt traten also bei 14,1% der Patienten ein Rezidiv auf (Tabelle 19).

Tabelle 19: Rezidive bei Patienten mit Basaliom

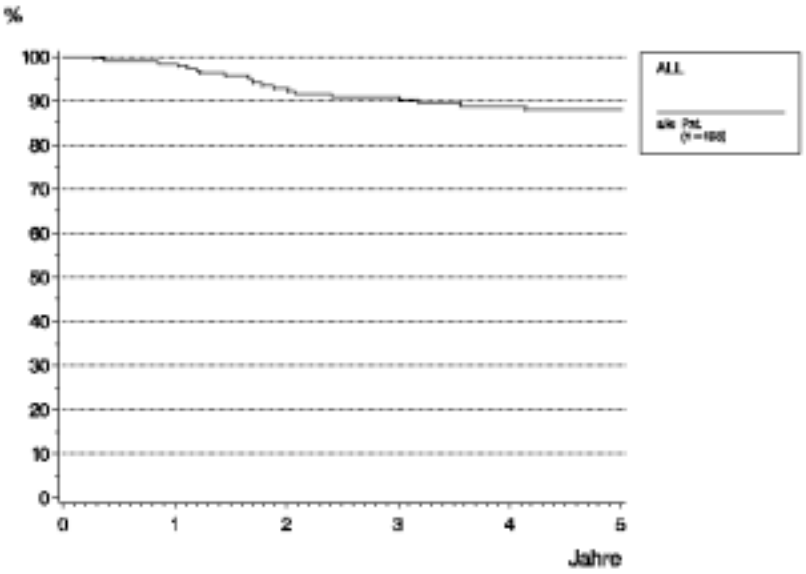
Rezidive	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer)	gesamt (% der Patienten)
histologisch gesichert	16 (13,0%)	11 (8,8%)	27 (10,9%)
histologisch nicht gesichert	3 (2,4%)	5 (3,9%)	8 (3,2%)
alle Rezidive	19 (15,4%)	16 (12,8%)	35 (14,1%)

Die Zeit bis zum Auftreten eines histologisch gesicherten Rezidivs betrug dabei im Mittel 2,7 Jahre (Frauen 2,6 Jahre, Männer 2,8 Jahre, Median 1,9 Jahre, Frauen 1,8, Männer 2,0 Jahre). In der Gruppe mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv ohne histologische Sicherung betrug die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs im Mittel 2,5 Jahre (Frauen 4,6 Jahre, Männer 1,2 Jahre, Median 2,2 Jahre, Frauen 5,1, Männer 1,1 Jahre). Nimmt man beide Gruppen zusammen, ergab sich eine mittlere Dauer von 2,6 Jahren (Frauen 2,9 Jahre, Männer 2,3 Jahre, Median 1,9 Jahre, Frauen 2,0, Männer 1,8 Jahre).
Unter den Patienten mit histologisch gesicherten Rezidiven dauerte es bei 9 Patienten zwischen einem und zwei Jahren bis zum Auftreten des Rezidivs, bei den Patienten ohne histologisch gesicherte Rezidive gab es je 2 Patienten in den Gruppen mit einer Latenzzeit kürzer als 1 Jahr, 1-2 Jahren und mehr als 5 Jahren. Betrachtet man histologisch gesicherte und nicht gesicherte Rezidive zusammen, fanden sich 11 Patienten in der Gruppe mit einer Latenzzeit von 1-2 Jahren. Am häufigsten traten Rezidive also nach einer Latenzzeit von 1-2 Jahren auf (Tabelle 20).

Tabelle 20: Patienten mit Rezidivbasaliom in Gruppen mit unterschiedlicher Latenzzeit bis zum Auftreten des Rezidivs

Zeit bis zum Auftreten eines histologisch gesicherten Rezidiv	**Frauen**	**Männer**	**gesamt**
< 1 Jahr	2 (12%)	3 (27%)	5 (18%)
1 –2 Jahre	7 (44%)	2 (18%)	9 (33%)
2 – 3 Jahre	2 (12%)	2 (18%)	4 (15%)
3 – 5 Jahre	3 (19%)	2 (18%)	5 (18%)
> 5 Jahre	2 (12%)	2 (18%)	4 (15%)
hist. gesicherte Rezidive gesamt	16 (100%)	11 (100%)	27 (100%)
Zeit bis zum Auftreten eines histologisch nicht gesicherten Rezidiv	**Frauen**	**Männer**	**gesamt**
< 1 Jahr	-	2 (40%)	2 (25%)
1 –2 Jahre	-	2 (40%)	2 (25%)
2 – 3 Jahre	-	1 (20%)	1 (12%)
3 – 5 Jahre	1 (33%)	-	1 (12%)
> 5 Jahre	2 (67%)	-	2 (25%)
hist. nicht gesicherte Rezidive gesamt	3 (100%)	5 (100%)	8 (100%)
Zeit bis zum Auftreten aller Rezidive	**Frauen**	**Männer**	**gesamt**
< 1 Jahr	2 (10%)	5 (31%)	7 (20%)
1 –2 Jahre	7 (37%)	4 (25%)	11 (31%)
2 – 3 Jahre	2 (10%)	3 (19%)	5 (14%)
3 – 5 Jahre	4 (21%)	2 (12%)	6 (17%)
> 5 Jahre	4 (21%)	2 (12%)	6 (17%)
alle Rezidive gesamt	19 (100%)	16 (100%)	35 (100%)

Grafik 1 zeigt die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Kurve der rezidivfreien Zeit der 195 statistisch wertbaren Patienten mit Basaliom:



3.3.1.2. Rezidive bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Unter den 54 behandelten spinozellulären Karzinomen bei 51 Patienten kam es bei 4 Patienten (7,4%) zu einem histologisch gesicherten Rezidiv. Betroffen waren 3 der 21 Frauen (14,3%) und einer von 33 Männern (3,0%). Bei einer Frau (1,8% der aller Patienten, oder 4,8% der Frauen) wurde klinisch der Verdacht auf ein Rezidiv geäußert, dies wurde histologisch jedoch nicht untersucht. Bei einem Patienten erwies sich das spinozelluläre Karzinom als strahlenresistent (Tabelle 21).

Tabelle 21: Rezidive bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Rezidive	Frauen (% der Frauen)	Männer (% der Männer)	gesamt (% der Patienten)
histologisch gesichert	3 (14,3%)	1 (3,0%)	4 (7,4%)
histologisch nicht gesichert	1 (4,8%)	-	1 (1,8%)
alle Rezidive	4 (19,0%)	1 (3,0%)	5 (9,2%)

Die mittlere Latenzzeit bis zum Auftreten eines histologisch gesicherten Rezidivs liegt bei 2,2 Jahren (Median 2,1 Jahre). Nimmt man alle 5 Patienten mit Rezidiven zusammen (auch histologisch nicht gesicherte Rezidive) liegt der Mittelwert bei 2,4 Jahren (Median 2,4 Jahre).
In Tabelle 22 sind die Patienten mit Rezidiv in Gruppen mit unterschiedlicher Latenzzeit zu sehen:

Tabelle 22: Latenzzeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (alle Rezidive)	Anzahl der Frauen	Anzahl der Männer	Anzahl gesamt
1 – 2 Jahre	2	-	2
2 – 3 Jahre	1*	1	2
3 – 4 Jahre	1	-	1
Mittelwert	2,4 Jahre (n=4)	2,4 (n=1)	2,4 (n=5)

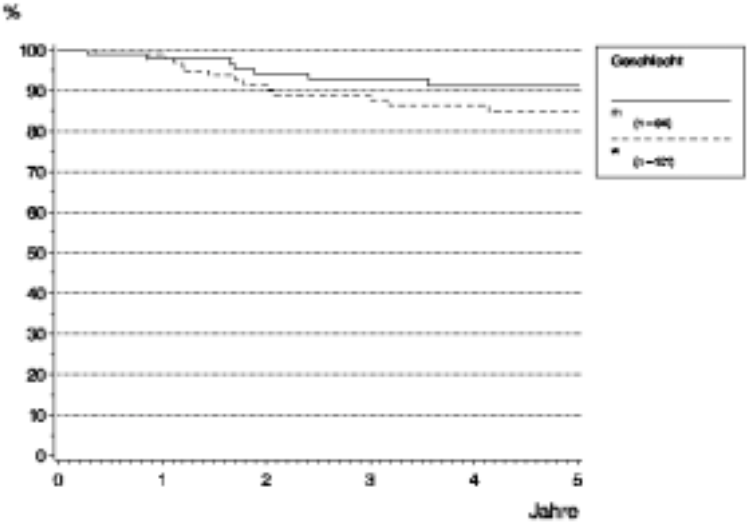
*eine Frau mit histologisch nicht gesichertem Rezidiv, klinischer Verdacht auf ein Rezidiv nach 2,92 Jahren

3.3.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden

3.3.2.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften der Patienten

3.3.2.1.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Bestehen einer Basaliomatose der Patienten mit Basaliom

Bei 27 der 248 beobachteten Bestrahlungsfeldern bei Patienten mit Basaliom ist ein histologisch gesichertes Rezidiv aufgetreten. Zusätzlich gab es 8 Patienten, bei denen ein klinischer Verdacht auf ein Rezidiv vorlag, jedoch keine histologische Sicherung erfolgen konnte. Damit trat bei 19 von 123 Frauen (15,4%) und bei 16 von 125 Männern (12,8%) ein Rezidiv auf.



Grafik 2: Der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines Rezidivs bei Frauen und Männern dargestellt mit der Kaplan-Meier-Methode. Mittels Logrank-Test kein signifikanter Unterschied der Kurven bei Frauen und Männern .

Das mittlere Alter bei Therapiebeginn aller Basaliompatienten betrug 78,2 Jahre. Patienten mit dem Auftreten eines histologisch gesicherten Basaliomrezidiv waren im Mittel 79,2 Jahre alt (Frauen 82,1 Jahre, Männer 74,8 Jahre). Im Vergleich dazu lag das mittlere Alter der Patienten, die ohne Rezidiv blieben bei 77,8 Jahren (Frauen 77,7 Jahre, Männer 77,8 Jahre).

Tabelle 23 zeigt, daß die Rezidivraten (aller Rezidive, d.h. histologisch gesicherte und nicht gesicherte) in Gruppen mit steigendem Alter der Patienten tendenziell anstiegen. Bei Patienten jünger als 60 Jahre gab es keine Rezidive. In der

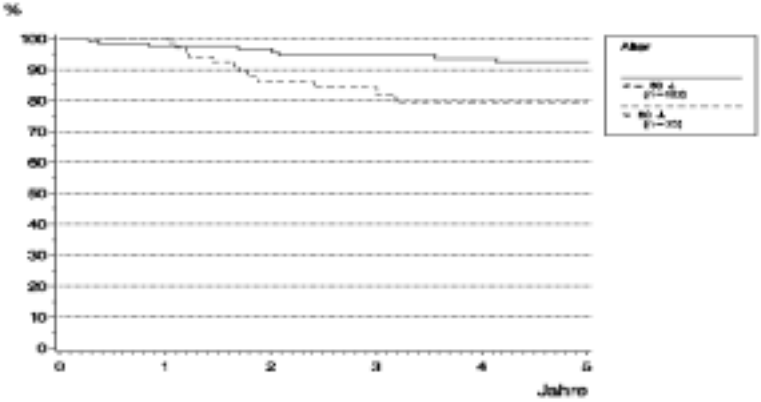
Gruppe der bis 70-jährigen lag die Rezidivrate bei 10%, von 70 bis 80 Jahre bei 15%, bei über 80-jährigen ebenfalls bei 15%. Bei über 90-jährigen Patienten lag die Rezidivrate bei 18%.

Tabelle 23: Patienten mit Rezidivbasaliom in Abhängigkeit von der Altersgruppe

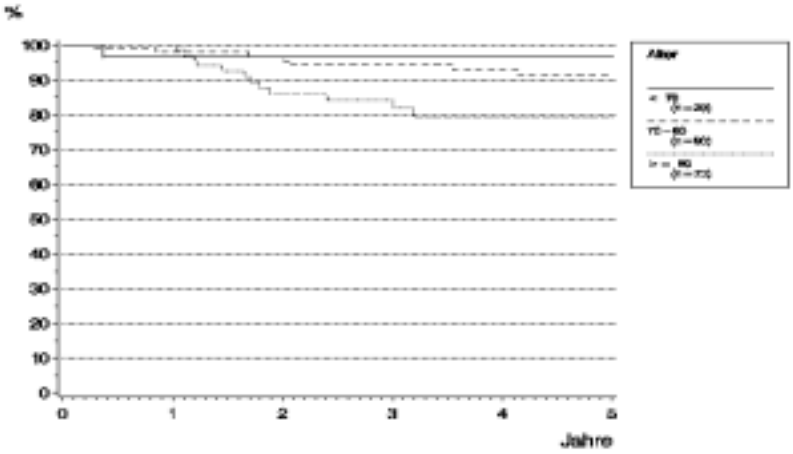
Alter in Jahren	Anzahl hist. gesicherter Rezidive (Rezidivrate in %)			Anzahl hist. nicht gesicherte Rezidive (Rezidivrate in %)			Anzahl aller Rezidive (Rezidivrate in %)		
	w	m	ges.	w	m	ges.	w	m	ges.
< 70	1/16 (6%)	1/14 (7%)	2/30 (7%)	1/16 (6%)	-/12 (0%)	1/30 (3%)	2/16 (12%)	1/15 (7%)	3/30 (10%)
70 – 80	5/52 (10%)	8/63 (13%)	13/115 (11%)	1/52 (2%)	3/63 (5%)	4/115 (3%)	6/52 (11%)	11/63 (17%)	17/115 (15%)
> 80	10/55 (18%)	2/48 (4%)	12/103 (12%)	1/55 (2%)	2/48 (4%)	3/103 (3%)	11/55 (20%)	4/48 (8%)	15/103 (15%)
gesamt	16	11	27	3	5	8	19	16	35

Die Grafiken 3 und 4 zeigen Kaplan-Meier-Kurven nach 5 Jahren Beobachtungszeit getrennt nach Alter. Sowohl bei Einteilung in 2 (Grafik 3) als auch in 3 Altersgruppen (Grafik 4) unterscheiden sich die Rezidivhäufigkeiten im Logrank-Test signifikant. Sie zeigen eine höhere Rezidivhäufigkeit mit steigendem Patientenalter.

Grafik 3: Nach 5 Jahren gab es in der Gruppe der Patienten, die 80 Jahre alt und jünger waren 7,5% Rezidive, in der Gruppe der Patienten älter 80 Jahre 20,5%.



Grafik 4: Die Patienten wurden in 3 Gruppen unterteilt: jünger 70 Jahre, zwischen 70 und 80 Jahren und älter 80 Jahre.



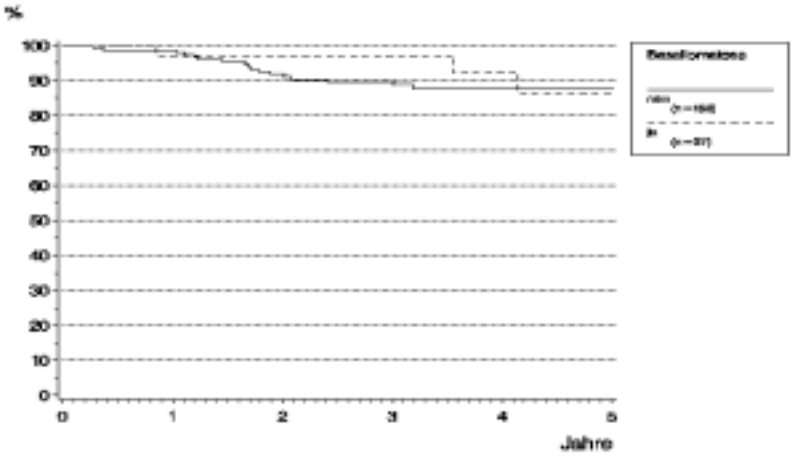
Unter den 27 Patienten mit histologisch gesicherten Basaliomrezidiven waren 10 Patienten mit Basaliomatose (37%), im Vergleich dazu lag der Anteil der Patienten mit Basaliomatose bei den 213 Patienten, die ohne Rezidiv blieben bei 35% (74 von 213 Patienten). Tabelle 24 zeigt außerdem, daß es unter den Patienten mit Basaliomatose bei 14 von 88 Patienten (16%) zu einem Rezidiv kam, unter den Patienten ohne Basaliomatose nur bei 21 von 160 Patienten (13%).

Tabelle 24: Ergebnis der Therapie bei Patienten mit Basaliom ohne oder mit Basaliomatose

Ergebnis	ohne Basaliomatose			mit Basaliomatose		
	w	m	ges.	w	m	ges.
geheilt (Heilungsrate in %)	69 (83,1%)	70 (90,9%)	139 (86,9%)	35 (87,5%)	39 (81,7%)	74 (84,1%)
hist. gesichertes Rezidiv (Rezidivrate in %)	11 (13,2%)	6 (7,8%)	17 (10,6%)	5 (12,5%)	5 (10,4%)	10 (11,4%)
hist. nicht gesichertes Rezidiv (Rezidivrate in %)	3 (3,6%)	1 (1,3%)	4 (2,5%)	-	4 (78,3%)	4 (4,5%)
alle Rezidive (Rezidivrate in %)	14 (16,9%)	7 (9,1%)	21 (13,1%)	5 (12,5%)	9 (18,7%)	14 (15,9%)
gesamt	83 (100%)	77 (100%)	160 (100%)	40 (100%)	48 (100%)	88 (100%)

Eine Darstellung der rezidivfreien Zeit mit der Kaplan-Meier-Methode getrennt nach Bestehen einer Basaliomatose zeigt

Grafik 5. Eine Testung mit dem Logrank-Test erbrachte jedoch keinen signifikanten Unterschied der Gruppe der Patienten mit Basaliomatose gegenüber den Patienten ohne Basaliomatose bezüglich rezidivfreier Zeit.



Grafik 5: Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit oder ohne Basaliomatose geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Rezidivhäufigkeit unterschied sich im Logrank-Test nicht signifikant.

3.3.2.1.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten mit spinozellulärem Karzinom

In 5 der 54 (9,2%) Bestrahlungsfeldern bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom ist ein Rezidiv aufgetreten. Darunter trat bei 4 von 21 Frauen (19%) und einem von 33 Männern (3%) ein Rezidiv auf. Ein Mann (3%) hatte ein strahlenresistentes spinozelluläres Karzinom. Das mittlere Alter der Patienten mit dem Auftreten eines Rezidiv (histologisch gesichert und nicht gesichert) eines spinozellulären Karzinoms betrug 82,0 Jahre (Frauen 83,1

Jahre, der Mann 77,6 Jahre). Im Vergleich dazu lag das Alter der Patienten, die rezidivfrei blieben, im Mittel bei 78,0 Jahren (Frauen 79,9 Jahre, Männer 76,9 Jahre, Tabelle 25).

Tabelle 25: Mittleres Alter der Patienten mit spinozellulärem Karzinom mit oder ohne Rezidiv

Patienten	mittleres Alter in Jahren Frauen	mittleres Alter in Jahren Männer	mittleres Alter in Jahren gesamt
mit hist. gesichertem Rezidiv	82,5 (n=3)	77,6 (n=1)	81,3 (n=4)
mit hist. nicht gesichertem Rezidiv	84,8 (n=1)	-	84,8 (n=1)
alle Rezidivpatienten	83,1 (n=4)	77,6 (n=1)	82,0 (n=5)
geheilte Patienten	79,9 (n=17)	76,9 (n=31)	78,0 (n=48)
strahlenresistent	-	86,0 (n=1)	86,0 (n=1)
gesamt	80,8 (n=22)	77,2 (n=33)	78,6 (n=54)

Tabelle 26 zeigt die Rezidivraten in den verschiedenen Altersgruppen bei Frauen und Männern mit spinozellulärem Karzinom. Hier waren die Fallzahlen zu klein zur Beurteilung von Tendenzen.

Tabelle 26: Rezidivpatienten mit spinozellulärem Karzinom aufgeteilt in Altersgruppen

Alter in Jahren	Anzahl hist. gesicherter Rezidive (Rezidivrate in %)			Anzahl hist. nicht gesicherte Rezidive (Rezidivrate in %)			Anzahl aller Rezidive (Rezidivrate in %)		
	w	m	ges.	w	m	ges.	w	m	ges.
60 – 70	keine Rezidive in 8 Fällen (1 Frau, 7 Männer), Rezidivrate 0%								
70 – 80	1/8 (12%)	1/14 (7%)	2/22 (9%)	-/8 (0%)	-/14 (0%)	-/22 (0%)	1/8 (12%)	1/14 (7%)	2/22 (9%)
> 80	2/12 (17%)	-/12 (0%)	2/24 (8%)	1/12 (8%)	-/12 (0%)	1/24 (4%)	3/12 (25%)	-/12 (0%)	3/24 (12%)
gesamt	3	1	4	1	-	1	4	1	5

3.3.2.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Eigenschaften des Tumors

3.3.2.2.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Tumorgröße, Lokalisation, Histologie und Reaktion bei Ende der Bestrahlung bei Basaliom

Die mittlere Tumorgröße lag bei den Patienten mit histologisch gesicherten rezidivierten Basaliomen bei 1,3 cm und war damit etwa gleich groß wie bei den Patienten, die frei von einem Rezidiv blieben (1,4 cm). Mit im Mittel 3,0 cm den größten Basaliomdurchmesser hatte die Gruppe der Patienten, bei denen es zu klinischem Verdacht auf ein Rezidiv kam, der histologisch nicht untersucht wurde. Dadurch ergab sich für histologisch gesicherte und klinisch vermutete Rezidive zusammengenommen eine durchschnittliche Tumorgröße von 1,7 cm. Tabelle 27 zeigt die Rezidivraten bei Frauen und Männern, eingeteilt in Gruppen mit unterschiedlicher Tumorgröße.

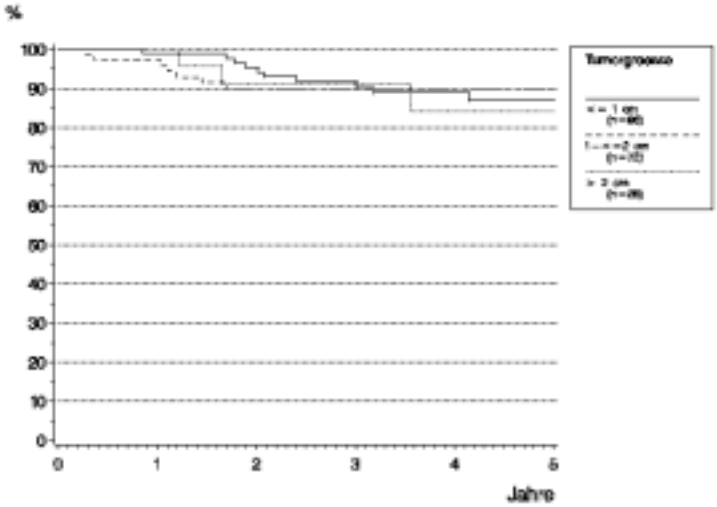
Tabelle 27: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit Basaliom in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Tumor-größe		geheilte Patienten (Heilungs-rate in %)	Patienten mit hist. gesicherte m Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	Patienten mit hist. nicht gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	alle Rezidiv-patienten (Rezidivrate in %)	gesamt
<= 1 cm	w	55 (87,3%)	6 (9,5%)	2 (3,2%)	8 (12,7%)	63 (100%)
	m	46 (85,2%)	6 (11,1%)	2 (3,7%)	8 (14,8%)	54 (100%)
	ges.	101 (86,3%)	12 (10,3%)	4 (3,4%)	16 (13,7%)	117 (100%)
1,1 – 3 cm	w	46 (82,1%)	10 (17,9%)	-	10 (17,9%)	56 (100%)
	m	57 (90,5%)	4 (6,3%)	2 (3,2%)	6 (9,5%)	63 (100%)
	ges.	103 (94,5%)	14 (11,8%)	2 (1,7%)	16 (13,4%)	119 (100%)
>3 cm	w	3 (75%)	-	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)
	m	6 (75%)	1 (12%)	1 (12%)	2 (25%)	8 (100%)
	ges.	9 (75%)	1 (8%)	2 (17%)	3 (25%)	12 (100%)
Mit-tel-wert	w	1,3 cm (n=104)	1,2 cm (n=16)	4,6 cm (n=3)	1,8 cm (n=19)	1,9 cm (n=123)
	m	1,5 cm (n=109)	1,5 cm (n=11)	2,0 cm (n=5)	1,6 cm (n=16)	1,5 cm (n=125)
	ges.	1,4 cm (n=213)	1,3 cm (n=27)	3,0 cm (n=8)	1,7 cm (n=35)	1,4 cm (n=248)

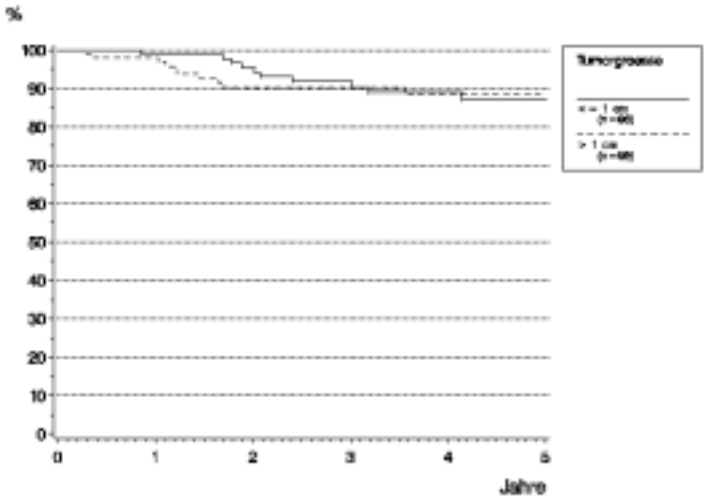
Es kam in der Gruppe von Patienten mit Tumorgrößen bis einschließlich 1 cm in 13,7% (16 von 117), bei Tumorgrößen größer 1 bis einschließlich 3 cm in 13,4% (16 von 117) und bei Tumorgrößen über 3 cm bei 25% (3 von 12) zu Rezidiven. Hier läßt sich ein leichter Trend zu höherer Rezidivhäufigkeit bei größeren Tumoren verzeichnen.

Die Grafiken 6 und 7 zeigen rezidivfreie Zeiten bei Patienten mit unterschiedlicher Tumorgröße geschätzt mit der Kaplan-Meier-Methode. Der Logrank-Test konnte keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit nachweisen.

Grafiken 6 und 7: Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit unterschiedlicher Tumorgröße geschätzt mit der Kaplan-Meier-Methode. Mittels Logrank-Test keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit.



Grafik 6: Einteilung in Gruppen mit Tumorgrößen <=1 cm, >1 - <=2 cm und >2 cm. Keine signifikanten Unterschiede.



Grafik 7: Einteilung in Patientengruppen mit Tumorgröße <=1 cm und >1 cm. Keine signifikanten Unterschiede.

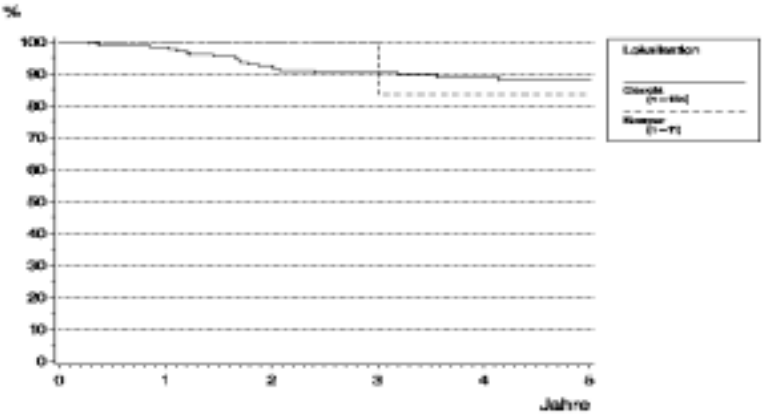
Betrachtet man die unterschiedlichen Lokalisationen (Tabelle 28), so fand sich die höchste Rezidivrate (histologisch gesichert und nicht gesichert) am Rumpf (2 von 8 ist 25%). Frontal und temporal traten bei je 5 von 22 Patienten Rezidive auf, dies entspricht 22,7%. Keine Rezidive traten infraorbital (4 beobachtete Patienten), mental (n=4), perioral (n=7), an der oberen Extremität (n=2) und an der unteren Extremität (n=4) auf. Die niedrigste Rezidivrate ergab sich buccal mit 6% (bei einem von 17 Patienten).

Tabelle 28: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit Basaliom in Abhängigkeit von der Lokalisation

Lokalisation		geheilte Patienten (Heilungsrate in %)	Patienten mit hist. gesicherte m Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	Patienten mit hist. nicht gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	alle Rezidiv-patienten (Rezidiv-rate in %)	gesamt
nasal	w	26 (76,5%)	7 (20,6%)	1 (2,9%)	8 (23,5%)	34 (100%)
	m	31 (93,9%)	2 (6,1%)	-	2 (6,1%)	33 (100%)
	ges.	57 (85,1%)	9 (13,4%)	1 (1,5%)	10 (14,9%)	67 (100%)
orbital	w	28 (87,5%)	3 (9,4%)	1 (3,1%)	4 (12,5%)	32 (100%)
	m	19 (90,5%)	2 (9,5%)	-	2 (9,5%)	21 (100%)
	ges.	47 (88,7%)	5 (9,4%)	1 (1,9%)	6 (11,3%)	53 (100%)
auricu-lär	w	5 (100%)	-	-	-	5 (100%)
	m	17 (81,0%)	4 (19,0%)	-	4 (19,0%)	21 (100%)
	ges.	22 (84,6%)	4 (15,4%)	-	4 (15,4%)	26 (100%)
frontal	w	12 (80%)	2 (20%)	-	2 (20%)	15 (100%)
	m	5 (62%)	2 (25%)	1 (12%)	3 (38%)	8 (100%)
	ges.	17 (77,3%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	5 (22,7%)	22 (100%)
tempo-ral	w	8 (80%)	2 (20%)	-	2 (20%)	10 (100%)
	m	9 (75%)	-	3 (25%)	3 (25%)	12 (100%)
	ges.	17 (77,3%)	2 (9,1%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)	22 (100%)
naso-labial	w	2 (67%)	1 (33%)	-	1 (33%)	3 (100%)
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	4 (80%)	1 (20%)	-	1 (20%)	5 (100%)
buccal	w	6 (100%)	-	-	-	6 (100%)
	m	9 (90%)	1 (10%)	-	1 (10%)	10 (100%)
	ges.	15 (94%)	1 (6%)	-	1 (6%)	16 (100%)
infra-orbital	w	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)

mental	w	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
perioral	w	6 (100%)	-	-	-	6 (100%)
	m	1 (100%)	-	-	-	1 (100%)
	ges.	7 (100%)	-	-	-	7 (100%)
Gesicht gesamt	**w**	**97 (85,1%)**	**15 (13,2%)**	**2 (1,7%)**	**17 (14,9%)**	**114 (100%)**
	m	**97 (86,6%)**	**11 (9,8%)**	**4 (3,6%)**	**15 (13,4%)**	**112 (100%)**
	ges.	**194 (85,8%)**	**26 (11,5%)**	**6 (2,6%)**	**32 (14,2%)**	**226 (100%)**
Rumpf	w	1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	2 (67%)	3 (100%)
	m	5 (100%)	-	-	-	5 (100%)
	ges.	6 (75%)	1 (12%)	1 (12%)	2 (25%)	8 (100%)
obere Extre-mität	w	-	-	-	-	-
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
untere Extre-mität	w	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
Hals	w	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	m	3 (75%)	-	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)
	ges.	7 (87%)	-	1 (25%)	1 (12%)	8 (100%)
Körper gesamt	**w**	**7 (78%)**	**1 (11%)**	**1 (11%)**	**2 (22%)**	**9 (100%)**
	m	**12 (92%)**	**-**	**1 (8%)**	**1 (8%)**	**13 (100%)**
	ges.	**19 (86,4%)**	**1 (4,5%)**	**2 (9,1%)**	**3 (13,6%)**	**22 (100%)**
gesamt	w	104 (84,6%)	16 (13,0%)	3 (2,4%)	19 (15,4%)	123 (100%)
	m	109 (87,2%)	11 (8,8%)	5 (4,0%)	16 (12,8%)	125 (100%)
	ges.	213 (85,9%)	27 (10,9%)	8 (3,2%)	35 (14,1%)	248 (100%)

Grafik 8 stellt die rezidivfreie Zeit geschätzt mit der Kaplan-Meier-Methode getrennt bei Lokalisation im Gesicht versus Stamm und Extremitäten dar. Mittels Logrank-Test konnte kein statistischer Unterschied zwischen den Kurven gezeigt werden.

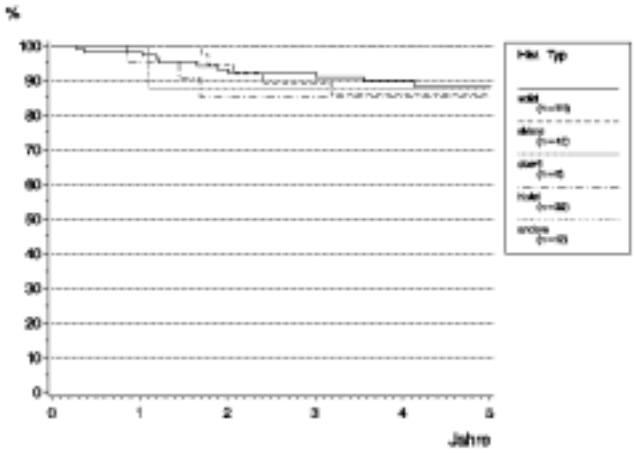


Grafik 8: Nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte rezidivfreie Zeit bei Einteilung in Gruppen mit Lokalisation im Gesicht gegenüber Stamm und Extremitäten (entspricht „Körper“). Der Logrank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied.

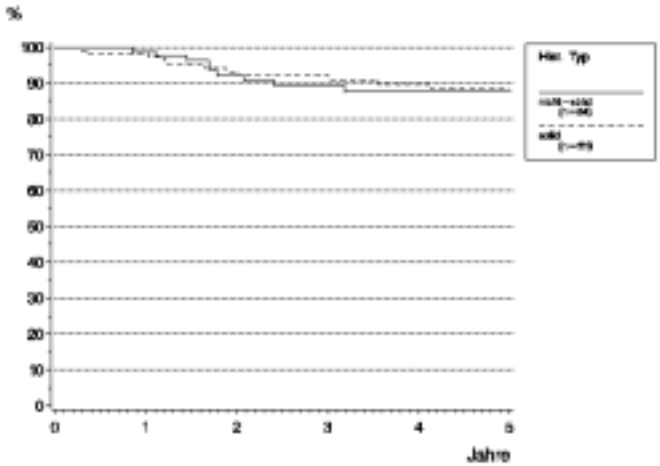
Unter den histologischen Typen waren Patienten mit klinisch diagnostiziertem (ohne histologische Bestätigung) Basaliom mit einer Rezidivrate von 33% (2 von 6 Patienten) am häufigsten von einem Rezidiv betroffen, dann Patienten mit oberflächlichem Basaliom (17%, 2 von 12 Patienten). Dann folgten Patienten mit histologisch nicht näher klassifiziertem Basaliom (die histologische Sicherung ist erfolgt, 5 Rezidive

bei 32 Patienten, 16%), solidem Basaliom (20 Rezidive bei 136 Patienten, 15%) und sklerodermiformen Basaliom (4 von 28, 14%). Die niedrigste Rezidivrate hatten mit 9% (2 von 23) Patienten mit solid-sklerodermiformem Basaliom. Bei Patienten mit einigen histologischen Typen lag die Rezidivrate bei 0%, nämlich beim basosquamösen (n=1), beim pigmentierten (n=1), beim zystischen (n=3), beim solid-multizentrischen (n=1), beim keratotisch-pilären (n=2), beim adenoiden (n=3), beim teils adamantoiden (n=1) und beim solid-zystischen Basaliom (n=1).
Grafik 9 zeigt die rezidivfreie Zeit geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode bei Aufteilung in 5 Gruppen mit unterschiedlichem histologischem Subtyp (solid, sklerodermiform, oberflächlich, histologisch nicht näher klassifiziert und andere Basaliome), Grafik 10 Unterteilung in nur solide und nicht solide Basaliome. Der Logrank-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied in den Rezidivhäufigkeiten.

Grafik 9: Kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit bei unterschiedlichen histologischen Basaliomtypen.



Grafik 10: Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit bei Einteilung in solide und nicht-solide Basaliomtypen.



Mögliche Reaktionen bei Ende der Bestrahlung wurden klassifiziert in „vollständig erosiv“, „teilweise erosiv“ und „erythematös“.
Die Rezidivrate (histologisch gesicherte und nicht gesicherte Rezidive) bei den Patienten, die nach der Bestrahlung ein vollständig erosives Bestrahlungsfeld hatten, betrug 14% (22 von 154), in der Gruppe mit teilweise erosivem Betrahlungsfeld 15% (12 von 79) und in der Gruppe mit erythematösem Bestrahlungsfeld 7% (1 von 15).

3.3.2.2.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von der Tumorgröße, Lokalisation, Histologie und Reaktion bei Ende der Bestrahlung bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Die mittlere Tumorgröße lag bei den Patienten mit rezidivierten spinozellulären Karzinomen (histologisch gesichert und nicht gesichert) bei 1,4 cm, bei den Patienten mit Bestrahlungsfeldern, die frei von einem Rezidiv blieben bei 1,6 cm. Die Rezidivrate war am höchsten bei Patienten mit Tumorgrößen zwischen 1,1 und 2 cm, nämlich 11% (3 von 28 Patienten), ebensohoch war die Rezidivrate in der Gruppe der Patienten mit Tumorgrößen kleiner oder gleich 1 cm (ebenfalls 11%, 2 von 18). Keine Rezidive gab es in der Gruppe zwischen 2,1 und 3 cm (n=5) und in der Gruppe mit Tumordurchmesser größer 3 cm (n=3).
Die Lokalisation mit der höchsten Rezidivrate in der Gruppe der Patienten mit spinozellulärem Karzinom war buccal mit 100% (n=1), gefolgt von 33% an der unteren Extremität (n=3) und 20% auriculär (n=5, Tabelle 29).

Tabelle 29: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom in Abhängigkeit von der Lokalisation

Lokalisation		geheilte Patienten (Heilungsrate in %)	Patienten mit hist. gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	Patienten mit hist. nicht gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	alle Rezidivpatienten (Rezidivrate in %)	gesamt
nasal	w	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	m	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	ges.	7 (100%)	-	-	-	7 (100%)
orbital	w	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	m	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	ges.	7 (100%)	-	-	-	7 (100%)
auriculär	w	-	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)
	m	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	ges.	4 (80%)	1 (20%)	-	1 (20%)	5 (100%)
frontal	w	2 (67%)	1 (33%)	-	1 (33%)	3 (100%)
	m	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	ges.	5 (83%)	1 (17%)	-	1 (17%)	6 (100%)
temporal	w	-	-	-	-	-
	m	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	ges.	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
buccal	w	-	-	-	-	-
	m	-	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)
	ges.	-	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)
infraorbital	w	-	-	-	-	-
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)

Rumpf	w	-	-	-	-	-
	m	1 (100%)	-	-	-	1 (100%)
	ges.	1 (100%)	-	-	-	1 (100%)
untere Extremität	w	2 (67%)	1 (33%)	-	1 (33%)	3 (100%)
	m	-	-	-	-	-
	ges.	2 (67%)	1 (33%)	-	1 (33%)	3 (100%)
Oberlippe	w	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	m	-	-	-	-	-
	ges.	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
Unterlippe	w	3 (75%)	-	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)
	m	8 (100%)	-	-	-	8 (100%)
	ges.	11 (92%)	-	1 (8%)	1 (8%)	12 (100%)
Kapillitium	w	-	-	-	-	-
	m	4 (80%)	-	-	-	5 (100%)
	ges.	4 (80%)	-	-	-	5 (100%)

Unter den histologischen Subtypen bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom war in der Gruppe der Patienten mit histologisch nicht näher klassifizierten spinozellulären Karzinomen bei 4 von 22 Patienten (18%) ein Rezidiv aufgetreten. Die Gruppe mit initialen spinozellulären Karzinomen zeigte bei einem von 10 Patienten (10%) ein Rezidiv. Eines der entdifferenzierten Karzinome Broders IV erwies sich als strahlenresistent. Unter den Gruppen mit anderen histologischen Subtypen gab es keine Rezidive.
Bei Ende der Bestrahlung zeigten sich vollständig erosive, teilweise erosive und erythematöse Bestrahlungsareale.
Die Rezidivrate in der Gruppe der Patienten mit erythematöser Reaktion lag bei 20% (1 Rezidiv bei 5 Patienten), mit teilweise erosiver Reaktion bei 11% (2 Rezidive bei 19 Patienten) und

bei 7% in der Gruppe mit vollständig erosiver Reaktion (2 von 30).

3.3.2.3. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von den Methoden

3.3.2.3.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Protokoll der Strahlentherapie mit Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen, Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei Basaliom

In der Gruppe der Basaliompatienten kamen 38 Varianten des selben Bestrahlungsprotokolls zur Anwendung, wie in Abschnitt 2.2.2.1.1. erläutert wurde. Nur 5 Varianten des Schemas kamen häufiger (bei mindestens 10 Patienten) zur Anwendung, die restlichen Varianten sind oft nur bei einem einzigen Patienten angewandt worden. Wie die Rezidive auf die verschiedenen Protokollvarianten verteilt waren, zeigt Tabelle 30: Unter den fünf häufigen Protokollvarianten hatten Patienten, bei denen Schema Nr. 4 angewandt wurde mit 20% (2 von 10) die höchste Rezidivrate, dann folgt Schema Nr. 5 mit 17% (20 von 119) und die selten angewandten Schema-Varianten (diese kamen bei weniger als je 10 Patienten zum Einsatz) mit 16,9% (11 von 65). Bei Schema Nr. 11 traten 10% (1 von 10) Rezidive auf. Patienten, bei denen Schema Nr. 12 angewandt wurde, haben mit 4% (1 von 27) eine niedrige Rezidivrate, und bei Patienten, die mit Schema Nr. 8 behandelt wurden, trat kein Rezidiv auf (0 von 17).

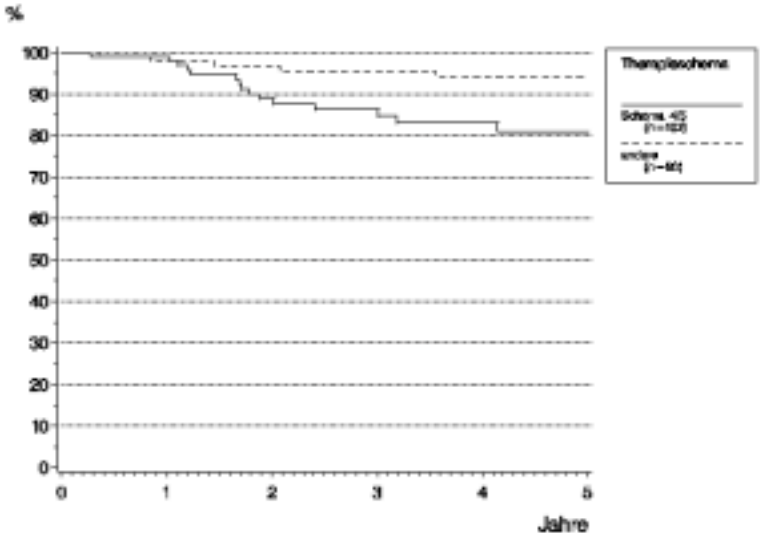
Tabelle 30: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit Basaliom in Abhängigkeit vom Therapieschema

Schema		geheilte Patienten (Heilungs-rate in %)	Patienten mit hist. gesichertem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	Patienten mit hist. nicht gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	alle Rezidiv-patienten (Rezidiv-rate in %)	gesamt
4 (20 x 3Gy = 60 Gy, 30 cm, 8 mm)	w	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	m	4 (67%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	6 (100%)
	ges.	8 (80%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	10 (100%)
5 (20 x 3Gy = 60 Gy, 30 cm, 7 mm)	w	50 (80,6%)	10 (16,1%)	2 (3,2%)	12 (19,3%)	62 (100%)
	m	49 (86,0%)	5 (8,8%)	3 (5,3%)	8 (14,0%)	57 (100%)
	ges.	99 (83,2%)	15 (12,6%)	5 (4,2%)	20 (16,8%)	119 (100%)
8 (15 x 4Gy = 60 Gy, 30 cm, 7 mm)	w	5 (100%)	-	-	-	5 (100%)
	m	12 (100%)	-	-	-	12 (100%)
	ges.	17 (100%)	-	-	-	17 (100%)
11 (20 x 3Gy= 60 Gy, 30 cm, 3,2 mm)	w	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	m	6 (86%)	-	1 (14%)	1 (14%)	7 (100%)
	ges.	9 (90%)	-	1 (10%)	1 (10%)	10 (100%)

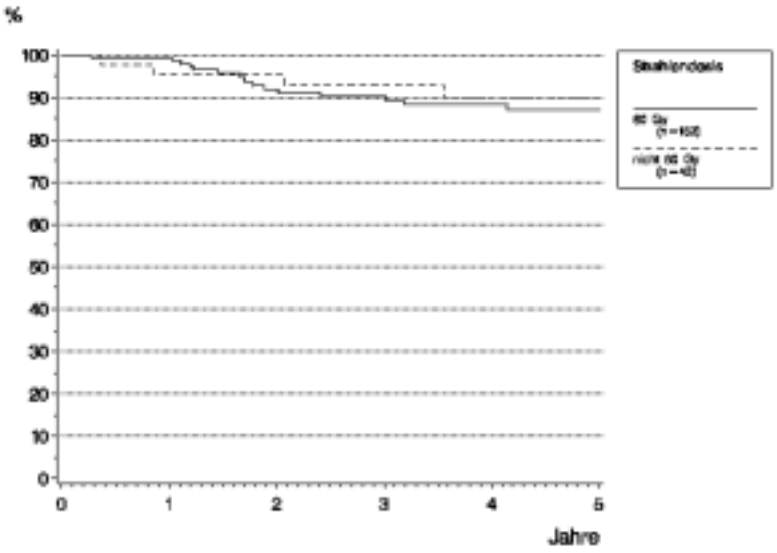
12 (20 x 3Gy = 60 Gy, 15 cm, 6 mm)	w	15 (100%)	-	-	-	15 (100%)
	m	11 (92%)	1 (8%)	-	1 (8%)	12 (100%)
	ges.	26 (96%)	1 (4%)	-	1 (4%)	27 (100%)
selten angewandte Schemata	w	27 (79%)	6 (18%)	1 (3%)	7 (21%)	34 (100%)
	m	27 (87%)	4 (13%)	-	4 (13%)	31 (100%)
	ges.	54 (83,1%)	10 (15,4%)	1 (1,5%)	11 (16,9%)	65 (100%)

Für die statistische Auswertung wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt: Patienten, die mit Schema-Variante Nr. 4 oder 5 (beide Schemata 20x 3 Gy, also Gesamtdosis 60 Gy, in 30 cm FHA, bei Schema Nr. 4 8 mm GHWT, bei Schema Nr. 5 7 mm GHWT) behandelt wurden, bilden eine Gruppe (mit höherer Fraktionierung bzw. tieferer GHWT), die restlichen Patienten wurden in der zweiten Gruppe zusammengefasst (hier weniger starke Fraktionierung mit 15x 4 Gy bzw. geringere GHWT von 6 mm). Geschätzt mit der Kaplan-Meier-Methode wurde die rezidivfreie Zeit beider Gruppen dargestellt (Grafik 11). Mittels Logrank-Test konnte ein signifikanter Unterschied der Rezidivhäufigkeit gesichert werden. Die Schemata 4 und 5 sind im Vergleich zu den übrigen verwendeten Schema-Varianten ungünstig.

Grafik 11: Kurven rezidivfreier Zeit nach Therapieschema geschätzt mit der Kaplan-Meier Methode. Der Logrank-Test zeigt: Signifikant häufiger traten Rezidive bei Patienten auf, die mit Schema-Variante 4 oder 5 behandelt wurden.



Die Gesamtdosen schwankten bei den Patienten mit Basaliomen zwischen 48 und 75 Gy. Hier zeigte sich keine Abhängigkeit von Gesamtdosis und Rezidivhäufigkeit.
Zur Durchführung der statistischen Testung wurde in eine Gruppe von Basaliomen bei Patienten, die mit genau 60 Gy Gesamtdosis bestrahlt wurden, und eine zweite Gruppe der übrigen eingeteilt. In der Gruppe der mit 60 Gy bestrahlten 152 Basaliome der Patienten kam es in 18 Bestrahlungsfeldern zu einem Rezidiv. In der Gruppe mit anderen Gesamtdosen kam es bei 6 von 43 Patienten zu einem Rezidiv. Die Rezidivhäufigkeiten unterschieden sich nicht (Grafik 12).



Grafik 12: Rezidivfreie Zeit geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode bei Einteilung in Gruppen mit 60 Gy Gesamtdosis oder Gesamtdosis abweichend von 60 Gy als Kurven dargestellt. Der Logrank-Test erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit.

Bei den Patienten mit Basaliomen wurden verschiedene Einzeldosen angewandt. Bei 3 Gy Einzeldosis lag die Rezidivrate bei 15% (30 von 199 Patienten), wenn 3 und 4 Gy Einzeldosis angewandt wurden bei 11% (1 von 9 Patienten), bei 4 Gy Einzeldosis bei 3% (1 von 34 Patienten, Tabelle 31). Tendenziell traten also bei einer höheren Einzeldosis von 4 Gy weniger häufig Rezidive auf, als bei 3 Gy Einzeldosis.

Tabelle 31: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit Basaliom in Abhängigkeit von der Einzeldosis

Einzeldosis		geheilte Patienten (Heilungsrate in %)	Patienten mit hist. gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	Patienten mit hist. nicht gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	alle Rezidivpatienten (Rezidivrate in %)	gesamt
3 Gy	w	86 (84,3%)	13 (12,7%)	3 (2,9%)	16 (15,7%)	102 (100%)
	m	83 (85,6%)	9 (9,3%)	5 (5,1%)	14 (14,4%)	97 (100%)
	ges.	169 (84,9%)	22 (11,1%)	8 (4,0%)	30 (15,1%)	199 (100%)
4 Gy	w	16 (100%)	-	-	-	16 (100%)
	m	17 (94%)	1 (6%)	-	1 (6%)	18 (100%)
	ges.	33 (97,1%)	1 (3%)	-	1 (3%)	34 (100%)
3 Gy und 4 Gy	w	2 (67%)	1 (33%)	-	1 (33%)	3 (100%)
	m	6 (100%)	-	-	-	6 (100%)
	ges.	8 (89%)	1 (11%)	-	1 (11%)	9 (100%)
andere	w	1 (50%)	1 (50%)	-	1 (50%)	2 (100%)
	m	3 (75%)	1 (25%)	-	1 (25%)	4 (100%)
	ges.	4 (67%)	2 (33%)	-	2 (33%)	6 (100%)

Beim Faktor „Anzahl der Bestrahlungen“ wurde in 3 Gruppen eingeteilt. In der Gruppe der Patienten, die in 12 bis 15 Sitzungen bestrahlt wurden, kam es in 10,5% zu einem Rezidiv (4 von 38 Patienten), bei 16 bis 19 Bestrahlungen in 15,4% (4 von 26 Patienten), und in der Gruppe mit 20 oder 21 Bestrahlungen in 14,7% (27 von 184 Patienten) zu einem

Rezidiv. Tendenziell traten also weniger Rezidive bei geringerer Fraktionierung auf.
Betrachtet man den Fokus-Haut-Abstand, so gab es in der Gruppe mit 15 cm 5,7% Rezidive (3 von 52 Patienten), in der Gruppe mit 30 cm 16,4% Rezidive (32 von 195 Patienten, Tabelle 32). Es kam also bei höherem FHA mehr als doppelt so häufig zu Rezidiven.

Tabelle 32: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit Basaliom in Abhängigkeit vom Fokus-Haut –Abstand

Fokus – Haut - Abstand		geheilte Patienten (Heilungs-rate in %)	Patienten mit hist. gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	Patienten mit hist. nicht gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	alle Rezidiv-patienten (Rezidiv-rate in %)	gesamt
15 cm	w	29 (93,5%)	2 (6,4%)	-	2 (6,4%)	31 (100%)
	m	20 (95,2%)	1 (4,8%)	-	1 (4,8%)	21 (100%)
	ges.	49 (94,2%)	3 (5,7%)	-	3 (5,7%)	52 (100%)
30 cm	w	74 (81,3%)	14 (15,4%)	3 (3,3%)	17 (18,7%)	91 (100%)
	m	89 (85,6%)	10 (9,6%)	5 (4,8%)	15 (14,4%)	104 (100%)
	ges.	163 (83,6%)	24 (12,3%)	8 (4,1%)	32 (16,4%)	195 (100%)
15 cm und 30 cm	w	1 (100%)	-	-	-	1 (100%)
	m	-	-	-	-	-
	ges.	1 (100%)	-	-	-	1 (100%)

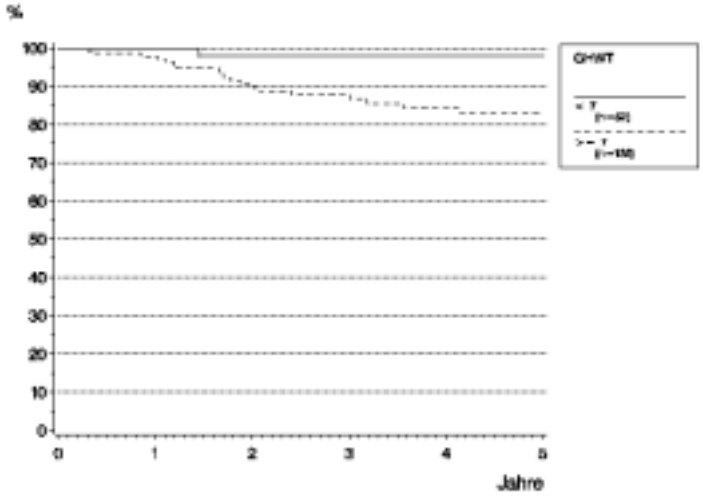
Bei der Unterteilung in Gruppen mit unterschiedlichen Gewebehalbwerttiefen zeigten sich folgende Rezidivraten: 2,5 bis 3,5 mm GHWT 9% (2 von 21 Patienten), 6 mm GHWT 6% (3 von 46 Patienten), 7 mm GHWT 16% (24 von 152 Patienten), 8 mm GHWT 19% (3 von 16 Patienten) und bei den übrigen, meist größeren GHW-Tiefen lag die Rezidivrate bei 23% (3 von 13 Patienten, Tabelle 33). Dies zeigt, daß es bei größeren GHWT häufiger zu Rezidiven kam.

Tabelle 33: Therapieerfolg und Rezidivrate bei Patienten mit Basaliom in Abhängigkeit von der Gewebehalbwertstiefe

GHWT		geheilte Patienten (Heilungs-rate in %)	Patienten mit hist. gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	Patienten mit hist. nicht gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	alle Rezidiv-patienten (Rezidiv-rate in %)	gesamt
2,5 – 3,5 mm	w	9 (90%)	-	1 (10%)	1 (10%)	10 (100%)
	m	10 (91%)	-	1 (9%)	1 (9%)	11 (100%)
	ges.	19 (91%)	-	2 (9%)	2 (9%)	21 (100%)
6 mm	w	25 (93%)	2 (7%)	-	2 (7%)	27 (100%)
	m	18 (95%)	1 (5%)	-	1 (5%)	19 (100%)
	ges.	43 (93%)	3 (7%)	-	3 (7%)	46 (100%)
7 mm	w	60 (81,1%)	12 (16,2%)	2 (2,7%)	14 (18,9%)	74 (100%)
	m	68 (87,2%)	7 (9,0%)	3 (3,8%)	10 (12,8%)	78 (100%)
	ges.	128 (84,2%)	19 (12,5%)	5 (3,3%)	24 (15,8%)	152 (100%)
8 mm	w	5 (100%)	-	-	-	5 (100%)
	m	8 (73%)	2 (18%)	1 (9%)	3 (27%)	11 (100%)
	ges.	13 (81%)	2 (12%)	1 (6%)	3 (18%)	16 (100%)
ande-re	w	5 (71%)	2 (29%)	-	2 (29%)	7 (100%)
	m	5 (83%)	1 (17%)	-	1 (17%)	6 (100%)
	ges.	10 (77%)	3 (23%)	-	3 (23%)	13 (100%)

Dies zeigt auch die folgende Grafik 13:

Grafik 13: Rezidivfreie Zeit der behandelten Basaliome bei Patienten mit GHWT <7 mm versus >=7 mm geschätzt mit der Kaplan-Meier-Methode. Der Logrank-Test konnte nachweisen, daß es signifikant häufiger zu Rezidiven bei GHWT >= 7mm kam.



3.3.2.3.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit vom Protokoll der Strahlentherapie mit Gesamtdosis, Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen, Fokus-Haut-Abstand und Gewebehalbwertstiefe bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom

Zu Rezidiven kam es bei Patienten, bei denen Schema Nr. 46 (1 von 3 Patienten, 33%), Nr. 44 (2 von 8 Patienten, 25%) und Nr. 5 (1 von 11 Patienten, 9%) angewandt wurde. Die Patienten, die mit anderen Varianten des Bestrahlungsprotokolls behandelt wurden, waren nicht von Rezidiven betroffen (Tabelle 34).

Tabelle 34: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom in Abhängigkeit vom Therapieschema

Schemanummer		geheilte Patienten (Heilungsrate in %)	Patienten mit hist. gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	Patienten mit hist. nicht gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	alle Rezidivpatienten (Rezidivrate in %)	gesamt
5 (20 x 3 Gy = 60 Gy, 30 cm, 7 mm)	w	6 (86%)	1 (14%)	-	1 (14%)	7 (100%)
	m	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	ges.	10 (91%)	1 (9%)	-	1 (9%)	11 (100%)
12 (20 x 3 Gy = 60 Gy, 15 cm, 6 mm)	w	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	m	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	ges.	6 (100%)	-	-	-	6 (100%)
44 (9 x 4 Gy und 12 x 3 Gy = 72 Gy, 30 cm, 7 mm)	w	-	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)
	m	6 (86%)	1 (14%)	-	1 (14%)	7 (100%)
	ges.	6 (75%)	2 (25%)	-	2 (25%)	8 (100%)
selten angewandte Schemata	w	8 (80%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	10 (100%)
	m	14 (93%)*	-	-	-	15 (100%)*
	ges.	22 (88%)*	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	25 (100%)*

* 1 Mann mit strahlenresistentem Tumor, behandelt mit Schema Nr. 38

Betrachtet man die Gesamtdosis, die bei Patienten mit spinozellulären Karzinomen erreicht wurde, so kam es bei einer Patientin, die bis zur Gesamtdosis von 57 Gy bestrahlt wurde, zu einem Rezidiv. Unter den 12 Patienten, die bis zur Gesamtdosis von 72 Gy bestrahlt wurden, traten 3 Rezidive auf (25%), und in der Gruppe der bis zur Gesamtdosis von 60 Gy bestrahlten Patienten (n=36) kam es einmal (3%) zu einem Rezidiv (Tabelle 35). Es kam also bei höheren Gesamtdosen tendenziell häufiger zu Rezidiven.

Tabelle 35: Therapieerfolg und Rezidivraten bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

Gesamt-dosis		geheilte Patienten (Heilungs rate in %)	Patienten mit hist. gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	Patienten mit hist. nicht gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	alle Rezidiv-patienten (Rezidiv-rate in %)	gesamt
48 – 57 Gy	w	1 (50%)	-	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
	m	1 (100%)	-	-	-	1 (100%)
	ges.	2 (67%)	-	1 (33%)	1 (33%)	3 (100%)
60 Gy	w	12 (92%)	1 (8%)	-	1 (8%)	13 (100%)
	m	22 (96%)*	-	-	-	23 (100%)*
	ges.	34 (94%)*	1 (3%)	-	1 (3%)	36 (100%)*
66 – 72 Gy	w	4 (67%)	2 (33%)	-	2 (33%)	6 (100%)
	m	8 (89%)	1 (11%)	-	1 (11%)	9 (100%)
	ges.	12 (80%)	3 (20%)	-	3 (20%)	15 (100%)
Mittelwert	w	61,33 Gy (n=17)	68,00 Gy (n=3)	57,00 Gy (n=1)	65,25 Gy (n=4)	62,04 Gy (n=21)
	m	62,71 Gy (n=31)	72,00 Gy (n=1)	-	72,00 Gy (n=1)	62,91 Gy (n=33)
	ges.	62,20 Gy (n=48)	69,00 Gy (n=4)	57,00 Gy (n=1)	66,60 Gy (n=5)	62,56 Gy (n=54)

1 Mann mit strahlenresistentem Tumor, Gesamtdosis 60 Gy

Bei 12 Patienten, bei denen die Einzeldosen von zunächst 4 auf 3 Gy reduziert wurden, kam es bei 2 Patienten (17%) zu einem Rezidiv. In der Gruppe der mit 4 Gy Einzeldosis bestrahlten Patienten (n=9) trat bei einem Patienten ein Rezidiv auf (11%), und bei Einzeldosen von 3 Gy war die Rezidivrate mit 6% (2 von 32 Patienten) am niedrigsten. Der Patient, bei dem eine Einzeldosis von 5 Gy gewählt wurde, blieb erscheinungsfrei.

Bei 3 Patienten wurde die Gesamtdosis auf 19 Behandlungen verteilt. In dieser Gruppe kam es bei einem Patienten zum Auftreten eines Rezidivs (33%). Bei einem von 4 Patienten (25%) trat bei Fraktionierung in 18 Einzeldosen ein Rezidiv auf. 9 Patienten kamen 21 mal zur Behandlung. In dieser Gruppe trat bei 2 Patienten ein Rezidiv auf (22%). Am niedrigsten war die Rezidivrate in der Gruppe der Patienten, die in 20 Einzeldosen behandelt wurden. Sie betrug 4% (1 von 28).

Betrachtet man den FHA, so traten alle Rezidive in der Gruppe der Patienten auf, die in einem FHA von 30 cm bestrahlt wurden, nämlich bei 5 von 46 Patienten (11%, Tabelle 36).

Tabelle 36: Therapieerfolg und Rezidivrate bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom in Abhängigkeit vom Fokus-Haut-Abstand

FHA		geheilte Patienten (Heilungs-rate in %)	Patienten mit hist. gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	Patienten mit hist. nicht gesicher-tem Rezidiv (Rezidiv-rate in %)	alle Rezidiv-patienten (Rezidiv-rate in %)	gesamt
15 cm	w	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	m	5 (100%)	-	-	-	5 (100%)
	ges.	8 (100%)	-	-	-	8 (100%)
30 cm	w	14 (78%)	3 (17%)	1 (5%)	4 (22%)	18 (100%)
	m	26 (93%)*	1 (4%)	-	1 (4%)	28 (100%)*
	ges.	40 (87%)*	4 (9%)	1 (2%)	5 (11%)	46 (100%)*

1 Mann mit strahlenresistentem Tumor, FHA 30 cm

Beurteilt man die Rezidivrate in den Gruppen mit unterschiedlichen GHWT, so zeigten sich 4 Rezidive (16%) in der Gruppe der Patienten mit einer GHWT von 7 mm (n=25), ein Rezidiv (17%) unter den 6 Patienten, die mit einer GHWT von 15 mm bestrahlt wurden. In den übrigen Gruppen zeigten sich keine Rezidive (Tabelle 37).

Tabelle 37: Therapieerfolg und Rezidivrate bei Patienten mit spinozellulärem Karzinom in Abhängigkeit von der Gewebehalbwertstiefe

GHWT		geheilte Patienten (Heilungsrate in %)	Patienten mit hist. gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	Patienten mit hist. nicht gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	alle Rezidivpatienten (Rezidivrate in %)	gesamt
3,2 mm	w	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
6 mm	w	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	m	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
	ges.	7 (100%)	-	-	-	7 (100%)
7 mm	w	8 (73%)	2 (18%)	1 (9%)	3 (27%)	11 (100%)
	m	13 (93%)	1 (7%)	-	1 (7%)	14 (100%)
	ges.	21 (84%)	3 (12%)	1 (4%)	4 (16%)	25 (100%)
8 mm	w	-	-	-	-	(100%)
	m	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
	ges.	3 (100%)	-	-	-	3 (100%)
12 mm	w	-	-	-	-	-
	m	5 (100%)	-	-	-	5 (100%)
	ges.	5 (100%)	-	-	-	5 (100%)

GHWT		geheilte Patienten (Heilungsrate in %)	Patienten mit hist. gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	Patienten mit hist. nicht gesichertem Rezidiv (Rezidivrate in %)	alle Rezidivpatienten (Rezidivrate in %)	gesamt
15 mm	w	2 (67%)	1 (33%)	-	1 (33%)	3 (100%)
	m	2 (67%)*	-	-	-	3 (100%)*
	ges.	4 (67%)*	1 (17%)	-	1 (17%)	6 (100%)*
andere	w	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	m	2 (100%)	-	-	-	2 (100%)
	ges.	4 (100%)	-	-	-	4 (100%)
Mittelwert	w	7,52 mm (n=17)	9,67 mm (n=3)	7 mm (n=1)	9,0 mm (n=4)	7,79 mm (n=21)
	m	8,04 mm (n=31)	7 mm (n=1)	-	7 mm (n=1)	8,22 mm (n=33)
	ges.	7,85 mm (n=48)	9 mm (n=4)	7 mm (n=1)	8,6 mm (n=5)	8,05 mm (n=54)

1 Mann mit strahlenresistentem Tumor, GHWT 15 mm

4. DISKUSSION

4.1. Wertung des Heilerfolgs und der Rezidivraten im Literaturvergleich

Die Designs der publizierten Studien über die Ergebnisse von Strahlentherapien mit weichen Röntgenstrahlen sind sehr unterschiedlich. Daher gestaltet sich ein Vergleich der Ergebnisse äußerst schwierig. Oft wurden Patienten mit Basaliomen und spinozellulären Karzinomen nicht getrennt untersucht sondern zusammengefasst, manchmal fehlen einzelne Angaben völlig.
In unseren Beobachtungen kam es bei 14,1% der 195 Patienten mit 248 Basaliomen (35 von 248) und bei 9,2% der 51 Patienten mit 54 spinozellulären Karzinomen (5 von 54) zu Rezidiven. Fasst man beide Gruppen zusammen, ergeben sich 40 Rezidive bei 302 Tumoren, das entspricht einer Rezidivrate von 13,2%. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei den Patienten mit Basaliomen bei 5,1 Jahren (Median 4,3 Jahre), bei Patienten mit spinozellulären Karzinomen bei 5,8 Jahren (Median 4,2 Jahre). Ergebnistabelle 1 zeigt beispielhaft verschiedene Rezidivraten bei in der Literatur gefundenen Studien, bei denen Basaliome und spinozelluläre Karzinome zusammengefasst betrachtet wurden im Vergleich zu unseren Ergebnissen:

Ergebnistabelle 1

Autor	Anzahl Patienten/ Bestrahlungsfelder	Methode	Besonderheiten	Nachbeobachtungszeit und Rezidivrate
Abbatucci et al. [1]	675	Hypofraktionierung 3x 10,2 Gy über 14 Tage	Epidermale Neoplasien des Gesichts außer Lippen, Ohren, Augenlider	nach minimal 2 Jahren < 4%
Silva et al. [95]	313/334	5x 7 Gy oder Gesamtdosis von 50 bis 65 Gy in 20-30 Sitzungen oder schnelle Elektronen	epitheliale Tumoren des Außenohrs (201 Basaliome, 122 spinozelluläre Karzinome, 11 basosquamöse Karzinome)	2-Jahres-Rezidivrate 13,4%, 5-Jahres-Rezidivrate 20,8%
Hayter et al. [42]	128/138	5x 7 Gy oder schnelle Elektronen	70 Basaliome, 62 spinozelluläre Karzinome, 6 basosquamöse Karzinome des Außenohrs, mittleres Patientenalter 73 Jahre, mittlere Tumorgröße 12 mm	5-Jahres-Rezidivrate 7%, NW: 13% lokale Nekrose
Lovett et al. [67]	189	5x 7Gy	Basaliome, spinozelluläre Karzinome, „Varianten“; 83 Tumoren kleiner 1 cm Durchmesser, 101 1-5 cm , 5 größer 5 cm	4,8%, Nachbeobachtungszeit?

Autor	Anzahl Patienten/ Bestrahlungsfelder	Methode	Besonderheiten	Nachbeobachtungszeit und Rezidivrate
Petrovich et al. [73]	646	weiche Röntgenstrahlen	72% Basaliome, 18% spinozelluläre Karzinome, 10% basosquamöse Karzinome der Nase, Augenlider, Außenohr und Übergangsschleimhaut der Lippen	9%, Nachbeobachtungszeit?
unser Ergebnis	302	meist 20x 3 Gy	Basaliome und spinozelluläre Karzinome	13,2% nach im Mittel 5,1 Jahren

Abbatucci et al. [1] berichten über eine Rezidivrate von weniger als 4%. Diese Zahl spiegelt einen Stand bei minimaler Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren wieder. Nach 2 Jahren waren bei unseren Patienten mit Basaliomen 19 Rezidive aufgetreten (7,3%), bei den Patienten mit spinozellulären Karzinomen 2 (3,4%). Zusammengenommen ergibt sich bei unseren Patienten nach 2 Jahren eine Rezidivrate von 6,9% (21 von 302). Außerdem sind in der Studie von Abbatucci ungünstige Lokalisationen (d.h. Lokalisationen mit erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit, siehe unten) wie Lippen und Ohren ausgeschlossen.

Silva et al. [95] beobachteten zwischen 1982 und 1993 retrospektiv 278 Patienten mit Tumoren des Außenohrs (meist Gesamtdosis 35 Gy in 5 Sitzungen oder Gesamtdosis 50-65 Gy in 20-30 Sitzungen, bei 39 Patienten schnelle Elektronen). Die resultierende 2-Jahres-Rezidivrate beträgt 13,4%, nach 5 Jahren 20,8%. Diese höheren Rezidivraten lassen vermuten, daß Tumoren am Ohr vielleicht aufgrund der nicht planen Oberfläche des Ohres schwieriger zu bestrahlen sind.

Hayter et al. [42] berichten über 79 Patienten, bei denen zumeist 35 Gy in 5 Fraktionen verabreicht wurde und 59 Patienten, bei denen schnelle Elektronen angewandt wurden. Im Zeitraum von 1982 bis 1991 wurde nachbeobachtet, das entspricht im Mittel 58 Monaten (4,8 Jahre). Die Fünf-Jahres-Rezidivrate liegt bei 7%. Allerdings trat in 5 Jahren Nachbeobachtungszeit in 13% lokale Nekrose auf. So sind mit dem aggressiveren Bestrahlungsschema höhere Heilungsraten erzielbar, jedoch unter Inkaufnahme einer deutlich höheren Zahl an ernsten Nebenwirkungen. Unter unseren 261 Patienten mit 302 Bestrahlungsfeldern trat nur einmal (0,3%) ein Radioderm auf.

Lovett et al. [67] berichten über 187 Patienten, die zumeist mit 35 Gy in 5 Fraktionen bestrahlt wurden, 57 Patienten, die mit schnellen Elektronen, 15 Patienten, die mit Photonen im Megavolt-Bereich (megavoltage) und übrige Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus den genannten Methoden behandelt wurden. Insgesamt konnte bei 292 von 339 Patienten (86%) eine lokale Kontrolle über den Tumor erreicht werden (also eine Rezidivrate von 14%). Mit weichen Röntgenstrahlen konnten 81 von 83 Patienten (98%) mit Hauttumoren kleiner 1 cm Durchmesser, 93% (94/101) mit Tumoren von 1 bis 5 cm Durchmesser und 100% (5/5) der Patienten mit Tumoren größer 5 cm Durchmesser geheilt werden. Hieraus ergibt sich eine Rezidivrate für alle Patienten, die mit weichen Röntgenstrahlen behandelt wurden, von insgesamt 4,8% (9 von 189). Die Röntgenweichstrahltherapie hat damit nach Lovett et al. [67] deutlich bessere Ergebnisse als die Behandlung mit schnellen Elektronen oder Kombinationsbehandlung aus beiden Bestrahlungsmodalitäten.

Petrovich et al. [83] berichten über 646 Patienten mit Tumoren an Nase, Augenlidern, Außenohr und Übergangsschleimhaut der Lippen. Darunter waren 72% Basaliome, 18% spinozelluläre Karzinome und 10% basosquamöse Karzinome. 93% der Tumore waren kleiner als 2 cm im Durchmesser, 7%

der Patienten hatten größere Tumore. Bei insgesamt 60 Patienten trat ein Rezidiv auf. Dies entspricht einer Rezidivrate von 9%.
Weitere Studien nennen Rezidivhäufigkeiten von 4,9% (Griep et al. [39], 19 von 389 Patienten, Basaliome und spinozelluläre Karzinome), 2,5% (Chernosky [27]), 7% (im New York Skin and Cancer Unit [53] Basaliome oder spinozelluläre Karzinome, Radiotherapie).
Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit den genannten Studien gestaltet sich aufgrund der Heterogenität der Patientengruppen, Patientengruppen und Betrahlungsmodalitäten als äußerst schwierig. Wir liegen mit einer Rezidivrate von 13,2% bei Basaliomen und spinozellulären Karzinomen im Bereich der in der Literatur beschriebenen Rezidivraten.

4.1.1. Heilerfolg und Rezidivrate beim Basaliom

Auch bei den bisherigen Studien, die nur Basaliome einschließen, sind Bestrahlungspläne, Einschlußkriterien und Nachbeobachtungszeiträume sehr heterogen:
Breitkopf et al. [17] berichtet über 227 Patienten mit 285 Bestrahlungsfeldern, die 1988 in der Fachklinik Hornheide bei der Diagnose Basaliom mit weichen Röntgenstrahlen bis zur Gesamtdosis von 45 Gy bestrahlt wurden. Wenn nach dieser Dosis noch keine vollständige Tumorrückbildung und eine mindestens beginnende Erosivreaktion erkennbar war, wurde weiter bestrahlt, oft bis Dosen über 55 Gy. Am häufigsten wurden 60 bis 70 Gy appliziert. Es wurde bis 1992, also zirka 4 Jahre nachbeobachtet. In dieser Zeit traten 6 Rezidive auf (2,9%). Auch hier traten bei Bestrahlungsplänen mit höheren Gesamtdosen häufiger Strahlenulzera auf (9,5%) [17].
Orfanos [77] gibt für Patienten mit kleineren Basaliomen (<=4 cm) eine Fünfjahresheilungsrate von 90-95% an. Mit Zunahme der Basaliomgröße nehme die Heilungsrate ab. Er empfiehlt bei soliden Basaliomen eine Gesamtdosis von ca. 60 Gy. Diese sollte in Dosen von 4-5 Gy mehrmals pro Woche appliziert

werden. Bei sklerodermiformen Basaliomen rät er von der Strahlenbehandlung ab.
Panizzon [78] schloß 433 Patienten, deren Durchschnittsalter 67,7 Jahre war, in seine Studie ein. Er stellte die Indikation zur Bestrahlung bei Patienten über 50 Jahren mit mittelgroßen Basaliomen im Gesichtsbereich. Basaliome mit Infiltration von Knochen oder Knorpel wurden nicht bestrahlt. Es wurden „nicht-szirrhöse“, „partiell szirrhöse“ und „szirrhöse“ Basaliome bestrahlt. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede im Therapieerfolg: 5,1% Rezidivrate unter den „nicht-szirrhösen“ Basaliomen, 21,7% Rezidive unter den „partiell szirrhösen“ und 31,0% Rezidive unter den „szirrhösen“ Basaliomen. Insgesamt fand er bei 13,0% der Patienten ein Basaliomrezidiv.
Lovett et al. [67] berichten, daß 220 von 242 (91%) Patienten mit Basaliomen nach Strahlentherapie geheilt werden konnten. Es wurden weiche Röntgenstrahlen, schnelle Elektronen und eine Kombination aus beiden Strahlenarten angewandt. Das Ergebnis war abhängig von der Tumorgröße: bei Basaliomen kleiner 1 cm Durchmesser konnten 86 von 89 Patienten geheilt werden (97%), bei Tumorgrößen von 1 bis 5 cm lag die Heilungsrate bei 87% (116 von 133), bei Basaliomen größer 5 cm Durchmesser bei 87% (13 von 15). Bei allen Tumorgrößen insgesamt ergibt sich eine Rezidivrate von 9,3% (22 von 237).
Storck [106] berichtet über verschiedene Heilungsraten bei 2067 Basaliomen, die in der Dermatologischen Klinik Zürich mit weichen Röntgenstrahlen behandelt wurden: allgemein lag die Heilungsrate bei 626 Basaliomen bei 94%, also 6% Rezidive. Bei Basaliomen, die am Ohr lokalisiert sind, bei 76% (n=161), bei Basaliomen im Lippenbereich bei 74% (n=34), bei Basaliomen am Augenlid bei 81% (n=251), und bei Basaliomen an der Nase bei 90% (n=316). Dies verdeutlicht, daß genannte Körperregionen „Problemlokalisationen“ für die Strahlentherapie darstellen.
Wilder et al. [118] berichten über 61 Rezidivbasaliome, die mittels weicher Röntgenstrahlen therapiert wurden. Im Mittel

wurde 57 Monate (4,7 Jahre) nachbeobachtet. Nur die Tumorgröße hatte einen statistisch signifikanten Einfluß auf den Heilerfolg. Für Tumorgrößen bis 1 cm Durchmesser betrug die 5-Jahres-Heilungsrate 96%, bei Tumoren größer 1 cm Durchmesser 81%.
Silverman et al. [99] berichten eine Rezidivrate von 7,4% bei 470 Patienten mit primären Basaliomen, die strahlentherapeutisch behandelt wurden und die länger als 5 Jahre nachbeobachtet wurden.
Die Strahlentherapie hat in Zusammenschau anderer Ergebnisse in der Literatur vergleichbare Heilungsaussichten wie eine konventionelle chirurgische Behandlung, also Fünfjahresheilungsraten von 90-95% [30, 39, 67, 77, 92, 93, 96, 99, 100].
In unserem Kollektiv wurden mit 14,1% Rezidiven etwas höhere Rezidivzahlen beobachtet. Das kann daran liegen, daß es sich um besondere Patientengruppen handelt. Das mittlere Alter ist mit 78,2 Jahren höher als das mittelre Alter bei Auftreten von Basaliomen im allgemeinen (etwa 70 Jahre [16]). 35,5% unserer Patienten haben eine Basaliomatose, leiden also unter dem Auftreten multipler Basaliome (siehe Abschnitt 2.1.1.1.). Es wurden auch Basaliome an „Problemlokalisationen“ wie an den Ohren, nasolabial und an Extremitäten mit in die Studie eingeschlossen. Die Tumorgröße lag im Mittel bei 1,4 cm (0,3 bis 14 cm). Betrachtet man die histologischen Subtypen, waren bei den von uns bestrahlten Basaliomen 10,9% sklerodermiforme Basaliome, 9,3% solid-sklerodermiforme und 12,9% histologisch nicht näher klassifizierte Basaliome. Diese histologischen Subtypen sind klinisch nicht immer gut abgrenzbar und zeigen möglicherweise deshalb höhere Rezidivraten.

4.1.2. Heilerfolg und Rezidivrate beim spinozellulären Karzinom

Breitkopf et al. [17] berichten über 47 Patienten mit spinozellulären Karzinomen, die 1988 bestrahlt und bis 1992 nachbeobachtet wurden. Hier traten bei 8,5% der Patienten Rezidive auf. Als Lokalisationen mit erhöhtem Rezidivrisiko werden Mundwinkel und Ohrmuschelfalten genannt.

Cerezo et al. [26] berichten über 61 Patienten mit spinozellulären Karzinomen der Lippen, bei denen bei 4 Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,4 Jahren ein Rezidiv auftrat. Dies entspricht einer Rezidivrate von 6,6%. Das gute kosmetische Resultat nach Strahlentherapie wurde hervorgehoben.

Landthaler et al. [60] berichten über 107 Patienten (Durchschnittsalter 58 Jahre) mit spinozellulären Karzinomen der Lippen, bei denen nach Röntgenweichstrahltherapie mit Gesamtdosen zwischen 60 und 95 Gy 92% geheilt werden konnten. Dies entspricht einer Rezidivrate von 8%.

Storck [106] berichtet über 240 spinozelluläre Karzinome, von denen 96% erfolgreich behandelt werden konnten. Bei 129 am Ohr lokalisierten spinozellulären Karzinomen lag die Heilungsrate bei 71%, bei Lokalisation an den Lippen bei 81% (n=187), im Bereich der Augenlider bei 93% (n=29), und bei 37 an der Nase lokalisierten spinozellulären Karzinomen bei 89%. Hier sind wiederum Lokalisationen mit erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit.

De Viesscher et al. [114] berichten über 108 Patienten, bei denen spinozelluläre Karzinome im Bereich der Unterlippe bestrahlt wurden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 77 Monate (6,4 Jahre). Es wurden verschiedene Strahlenqualitäten angewandt: weiche Röntgenstrahlung, schnelle Elektronen, Photonen und Iridium-Implantate (=Brachytherapie). Die Gesamtdosen schwanken zwischen 48 und 70 Gy. Bei 4,6% der Patienten trat ein Rezidiv auf.

Levendag et al. [65] berichten über 63 Patienten mit spinozellulären Karzinomen im Nasenvorhof, die mittels

Bestrahlung behandelt wurden. Bei T1-Tumoren (Tumoren auf einer Seite des Nasenvorhofs ohne Einwachsen in umliegende Strukturen) wurden 60 Gy Gesamtdosis appliziert, bei T2-Tumoren (Tumoren des Nasenvorhofs, die in Nasenseptum, Nasolabialfalte und/oder Oberlippe eingebrochen sind) 70 Gy. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 46 Monaten (3,8 Jahre). Bei den T1-Tumoren kam es in 3% zu einem Lokalrezidiv, bei T2-Tumoren in 21%. Über alle Patienten entspricht das einer Rezidivrate von 10% (6 von 59).
Wir liegen mit unserem Ergebnis von 9,2% Rezidiven also in einem guten Bereich der in der Literatur angegebenen Rezidivraten, trotzdem bei unseren Patienten zum Teil auch ausgedehnte und ungünstig lokalisierte spinozelluläre Karzinome behandelt wurden.

4.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Methoden der Strahlentherapie

4.2.1. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden beim Basaliom

Signifikanten Einfluß hatte das Patientenalter: ältere Patienten hatten häufiger Rezidive.
Es zeigte sich ein Trend zum häufigeren Auftreten von Rezidiven bei größeren Tumoren. Anders als bei Angaben in der Literatur war dieser Trend bei unserer Untersuchung jedoch nicht signifikant [67, 77, 118]. Tendenziell ergaben höhere Einzeldosen von 4 Gy (1 Rezidiv von 34, 3%) bessere Heilungsraten als 3 Gy (30 Rezidive von 199, 15%). Jedoch wurden gerade niedrigere Einzeldosen von 3 oder sogar nur 2 Gy zur Vermeidung von späten Nebenwirkungen wie dem Radioderm empfohlen [57]. Bei unseren Patienten traten auch nur einmal ein Radioderm, sonst nur Nebenwirkungen, wie Hyper- und Hypopigmentierungen oder Teleangiektasien auf. Allerdings ist eine Reduzierung der Einzeldosen und die damit

verbundene Hyperfraktionierung nur für geringe GHWT bis ca. 5 mm von Kummermehr [57] empfohlen worden. Ein weiterer Trend zeigte sich bei der Anzahl der Bestrahlungen. Hier erwies sich weniger starke Fraktionierung als günstig, wobei ja bei einer geringeren Anzahl an Bestrahlungen auch höhere Einzeldosen verwendet wurden. Einzeldosis und Anzahl der Bestrahlungen sind also gemeinsam zu betrachten. Beim FHA zeigte sich, daß bei 15 cm FHA nur 6% Rezidive auftraten, bei 30 cm FHA dagegen 16% Rezidive. Die Ursache ist, daß bei größeren Feldgrößen und unebenen Bestrahlungsfeldern (an sich also ungünstigeren Voraussetzungen) der größere FHA gewählt werden muß. Betrachtet man die GHWT, so zeigt sich ein Trend zu steigenden Rezidivzahlen bei größeren GHWT. Das entspricht steigenden Rezidivhäufigkeiten bei dickeren Basaliomen. Hier konnten wir einen signifgikanten Unterschied in der Rezidivhäufigkeit bei GHWT <7 versus >=7 mm zeigen. Signifikant häufiger traten in unserer Untersuchung Rezidive auf bei Verwendung der Therapieschema-Varianten 4 und 5 verglichen mit den anderen Schemavarianten unserer Studie. Bei den Varianten 4 und 5 handelt es sich einerseits um Varianten mit relativ starker Fraktionierung in 20 Einzeldosen, andererseits sind es die Varianten mit den relativ hohen GHWT von 7 bzw. 8 mm, was dickeren Tumoren entspricht. Diese Faktoren könnten die höhere Rezidivhäufigkeit erklären. Keinen erkennbaren Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit hatten das Geschlecht, das Bestehen einer Basaliomatose, die Reaktion bei Ende der Bestrahlung und die Gesamtdosis. Unsere Fallzahlen sind zu klein, als daß man Lokalisationen mit erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit ausmachen kann. Über der durchschnittlichen Rezidivhäufigkeit von 14,1% lagen die Lokalisationen Rumpf (25%, 2 von 8), frontal (23%, 5 von 22), temporal (23%, 5 von 22), nasolabial (20%, 1 von 5) und nasal (14,9%, 10 von 67). Ebenfalls zu kleine Fallzahlen liegen für die Beurteilung erhöhter Rezidivzahlen in Abhängigkeit zum histologischen Subtyp vor. Hier beschrieb

Panizzon [78] höhere Rezidivraten bei Basaliomen des szirrhös wachsenden Typs (bis 30% Rezidive) gegenüber nicht szirrhös wachsenden Typs mit niedrigerer Rezidivrate von 5,1%. Dies konnte in unserer Untersuchung nicht gezeigt werden.
Wilder et al. [118] überprüften in ihrer Studie erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit außerdem in Abhängigkeit zu histologischem Subtyp, Tumorlokalisation, Patientenalter, Geschlecht, Gesamtdosis, Fraktionierung und Art der Strahlenbehandlung (weiche Röntgenstrahlen oder schnelle Elektronen). Nur die Tumorgröße hatte einen signifikanten Einfluß auf den Heilerfolg, alle oben genannte Faktoren blieben unabhängig.

4.2.2. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden bei spinozellulärem Karzinom

Bei der kleinen Zahl von 54 spinozellulären Karzinomen bei 51 Patienten wurde eine statistische Testung nicht durchgeführt. Deskriptiv fand sich ein deutlicher Trend beim Patientenalter: ältere Patienten waren häufiger von Rezidiven betroffen (mittleres Alter bei Rezidivpatienten 82,0 Jahre, bei rezidivfreien Patienten 78,0 Jahre). Ebenfalls hatte das Geschlecht Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit. Frauen waren häufiger als Männer von Rezidiven betroffen (4 von 21 Frauen, 19% gegenüber 1 von 33 Männern, 3%). Weiterhin traten alle 5 Rezidive bei Patienten auf, die in einem FHA von 30 cm bestrahlt wurden. Das entspricht Patienten mit größeren Feldgrößen und erhabenen Tumoren.
Bezüglich der GHWT traten 4 Rezidive bei 7 mm GHWT und ein Rezidiv bei der GHWT von 15 mm auf. Das zeigt einen Trend zu erhöhter Rezidivhäufigkeit bei größerer Tumordicke (unter den Rezidivpatienten 8,6 mm, unter den geheilten Patienten 7,8 mm durchschnittliche GHWT). Tendenziell häufiger kam es zu Rezidiven bei höheren Gesamtdosen.

Keinen erkennbaren Einfluß hatten in unserer Untersuchung Tumorgröße, Histologie, Reaktion bei Ende der Bestrahlung, Therapieschema, Einzeldosis, Anzahl der Bestrahlungen und Lokalisation. Die 5 Rezidive traten auriculär, frontal, buccal, an der unteren Extremität und an der Unterlippe auf.

4.2.3. Rezidiventwicklung in Abhängigkeit von Patienten und Methoden bei Studien für Patienten mit Basaliom und spinozellulärem Karzinom

Einige Autoren fanden eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Tumorgröße:

Petrovich et al. [82] berichten, daß die lokale Tumorkontrolle mit der Größe des Primärtumors hochsignifikant korrelliert ($p<0,0001$). Sie haben Patienten mit 467 Basaliomen, 362 spinozellulären Karzinomen und 67 basosquamösen Karzinomen untersucht. Die Tumorhistologie hatte einen signifikanten Einfluß auf den Heilerfolg. Rezidive traten häufiger bei Patienten mit Basaliomen auf ($p=0,021$).

In einer weiteren Studie berichten Petrovich et al. [83] erneut über einen starken Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Rezidivhäufigkeit: bei 502 Tumoren (Basaliome, spinozelluläre Karzinome und basosquamöse Karzinome) kleiner 2 cm Durchmesser lagen die 5-, 10- und 20-Jahres-Heilungsraten bei 99, 98 und 98%. Bei Tumoren mit einem Durchmesser von 2 bis 5 cm lagen die 5- und 10-Jahres-Heilungsraten bei 92 und 79%. Bei Tumoren größer 5 cm ($n=8$) Durchmesser lag die 5-Jahres-Heilungsrate bei 60%, nach 8 Jahren nur noch bei 53%.

Griep et al. [39] berichten, daß die Rezidivrate nach Bestrahlung von 389 Basaliomen und spinozellulären Karzinomen in ihrer retrospektiven Untersuchung 4,9% betrug. Wenn man jedoch nur die Tumoren mit einem Bestrahlungsfeld kleiner 10 cm^2 betrachtet, fanden sich 2,2% Rezidive.

Maciejewski et al. [68] berichten, daß bei 946 Patienten, die bei Neoplasien der Haut mit Radiotherapie behandelt wurden,

6 verschiedene Behandlungsschemata angewandt wurden. Es wurde in einer einzigen Einzeldosis bis hin zu 74 Gy auf 47 Sitzungen fraktioniert behandelt. Bei kleinen Tumoren (Durchmesser kleiner 1 cm) war der Heilerfolg unabhängig von der Anzahl der Fraktionen. Für große Tumoren war jedoch eine Aufteilung der Gesamtdosis in viele Fraktionen für den Behandlungserfolg entscheidend. In dieser Studie erwiesen sich 47 Fraktionen als am günstigsten.

4.3. Vergleich mit anderen Therapieverfahren

4.3.1.1. Exzision bei Basaliom

Das Rezidivrisiko nach konventioneller Chirurgie beträgt in der Regel 5-10% [30, 93, 96, 98, 103] bei Basaliomen. Breuninger [24] fand nach Exzision und herkömmlicher histologischer Aufarbeitung eine ähnlich hohe Rezidivrate in Höhe von 8-15% wie bei den sogenannten „blinden“ Verfahren (Kryo-, Strahlen-, Lasertherapie). Er empfiehlt deshalb die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) besonders für Basaliome im Gesichtsbereich.
Thissen et al. [109] berichten in einer Metaanalyse über eine Rezidivrate von 5,3% bei primären Basaliomen bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren. Rezidivbasaliome wurden nicht mit eingeschlossen.
Im Vergleich zu der von uns beobachteten Rezidivrate von 14,1% nach Röntgenweichstrahltherapie ist die konventionelle Chirurgie das überlegene Verfahren und deshalb in der Regel vorzuziehen.

4.3.1.2. Exzision bei spinozellulärem Karzinom

Nach konventioneller Chirurgie muß bei spinozellulären Karzinomen mit Rezidivraten von 5 bis 53% gerechnet werden [90]. Zum Teil müssen dabei große Sicherheitsabstände (1 cm und mehr) zu Lasten des kosmetischen Ergebnisses in Kauf genommen werden [22, 66]. Brodland et al. [25] berichten über 111 Patienten mit 141 spinozellulären Karzinomen

(Durchschnittsalter 70,9 Jahre). Die Tumorgröße schwankte zwischen 3 mm und 6 cm. Bei der Exzision wurde ein Sicherheitsabstand von 4 mm zu den klinischen Tumorgrenzen eingehalten, bei spinozellulären Karzinomen größer 2 cm Durchmesser ein Sicherheitsabstand von 6 mm. Es traten 4% Rezidive auf. De Visscher et al. [113] untersuchten 90 Patienten, die mit einer Radiotherapie bei spinozellulärem Karzinom der Unterlippe behandelt wurden. Verglichen wurden 166 Patienten, die bei gleicher Erkrankung durch eine Operation behandelt wurden. Die lokale Heilungsrate war mit 5-10% in beiden Gruppen gleich, jedoch traten in der bestrahlten Gruppe signifikant häufiger zervikale Metastasen auf, was die Autoren darauf zurückführen konnten, daß in der Gruppe der bestrahlten Patienten sowohl signifikant mehr schlecht differenzierte, als auch signifikant größere Tumoren behandelt wurden.

Rowe et al. [90] berichten in einer Metaanalyse nach Exzision von spinozellulären Karzinomen und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren über Rezidivraten zwischen 8,1 und 23,3%. Hier war das Ergebnis von der Lokalisation abhängig: 8,1% Rezidive bei Lokalisation an Haut außer Lippen und Ohren, 10,5% Rezidive bei spinozellulären Karzinomen der Lippen und 18,7% Rezidive bei spinozellulären Karzinomen des Außenohrs. Die Rezidivrate lag bei 23,3% nach Behandlung von Rezidiven spinozellulärer Karzinome durch Exzision.

Im Vergleich mit den genannten Studien ist eine Rezidivrate von 9,2% bei den Patienten unserer Studie ein gutes Ergebnis. Aufgrund unserer Daten kann also gefolgert werden, daß die Röntgenweichstrahltherapie eine zur konventionellen Chirurgie gleichwertige Alternative in der Therapie von spinozellulären Karzinomen darstellt.

4.3.2.1. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) bei Basaliom

Breuninger [24] beschreibt, daß die MKC mit 0,3 bis 2,5% Rezidiven bei Basaliomen die besten Ergebnisse unter allen Therapieverfahren zeigt. Er führt dies darauf zurück, daß die MKC als einziges Verfahren dem spezifischen Infiltrationsverhalten des Basalioms gerecht wird.

Thissen et al. [109] berichten in einer Metaanalyse über eine Rezidivrate von 1,1% bei Patienten mit primärem Basaliom (Rezidivbasaliome wurden nicht mit eingeschlossen), die mit MKC behandelt wurden und mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden.

Im Vergleich zu der von uns gefundenen Rezidivrate von 14,1% nach Röntgenweichstrahltherapie ist die MKC die weitaus erfolgreichere Methode.

4.3.2.2. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) bei spinozellulärem Karzinom

Bei spinozellulären Karzinomen kann mit relativ hoher Sicherheit, bei 88-96% der Patienten, eine dauerhafte lokale Heilung durch die MKC erreicht werden [22, 23, 48, 58, 75, 90, 108]. Das entspricht Rezidivraten von 4 bis 12%.

Goldmann [34] berichtet über Heilerfolge von 94-100% und empfiehlt die MKC besonders bei spinozellulären Karzinomen mit perineuraler Invasion.

Rowe et al. [90] erzielten Rezidivraten von 3% bei MKC bei spinozellulären Karzinomen. Es wird betont, daß die MKC bei spinozellulären Karzinomen an Lokalisationen eingesetzt werden soll, bei denen maximale Gewebeschonung nötig ist, wie etwa bei Lokalisation im Gesicht.

Dzubow et al. [31] berichten über 414 Patienten mit spinozellulären Karzinomen, bei denen nach MKC eine 5-Jahres-Heilungsrate von 93,3% resultierte. Hier kam es vor allem bei jenen Patienten zu Rezidiven, bei denen im Rahmen der MKC mehrfach (mehr als 5 mal) nachexzidiert werden mußte. Außerdem waren Männer jünger als 60 Jahre und

Patienten mit Tumoren an der unteren Extremität häufiger von Rezidiven betroffen.
Turner et al. [111] berichten retrospektiv über 61 Patienten, bei denen spinozelluläre Karzinome aufgrund ihrer Größe oder nach Auftreten eines Lokalrezidivs mit MKC behandelt wurden. Die Patienten wurden über eine mittlere Zeit von 4 Jahren nachbeobachtet. 56 von 61 Patienten (92%) blieben in der Nachbeobachtungszeit geheilt, es traten also 8% Rezidive auf.
Bei spinozellulären Karzinomen sind die Rezidivraten nach MKC in der Literatur sehr variabel und reichen bis zu maximal 12%. Die Röntgenweichstrahltherapie liegt in unserer Untersuchung mit einer Rezidivrate von 9,2% in diesem Bereich und stellt somit eine gute Alternative dar.

4.3.2.3. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) bei Studien mit Basaliom und spinozellulärem Karzinom

Madani et al. [69] berichten über die Heilerfolge bei 10346 Patienten mit Basaliom oder spinozellulärem Karzinom, bei denen bei 15 (0,15%) keine vollständige Tumorfreiheit durch die MKC erreicht werden konnte.
Auch andere Autoren berichten über dauerhafte Heilung mit hoher Sicherheit von 95 bis 99,5% mittels MKC [20, 45, 54, 88, 92].
Bei Rezidivtumoren kann die Rezidivrate auch bei der MKC bis auf 15% ansteigen [89, 116].
Petres et al. [80] berichten über eine Rezidivrate von 3,25%. Diese Rezidive traten vermehrt in der Nasen-Lippen-Region und im Bereich des Ohres auf, meist 3-5 Jahre nach der chirurgischen Erstversorgung.
In unserem Kollektiv wurde eine Rezidivrate von 13,2% bei Basaliomen und spinozellulären Karzinomen nach Behandlung mit weichen Röntgenstrahlen beobachtet, die deutlich über der in der Literatur beschriebenen Rezidivraten nach MKC liegt. Der MKC sollte also der Vorzug gegeben werden, wenn die Möglichkeit zu einer solch aufwendigen und für den Patienten

bisweilen bei Mehrfachoperationen auch recht belastenden Behandlung besteht.

4.3.3.1. Kryotherapie bei Basaliom

Mittels Kryotherapie sind bei Basaliomen ähnlich gute Ergebnisse wie bei der konventionellen Chirurgie zu erzielen. In der Literatur werden Rezidivraten von 5-10% beschrieben [40, 92, 93, 110].

Breuniger [24] berichtet über Rezidivraten nach Kryo- und Lasertherapie von 8 bis 15%. Außerdem definiert er eine Gruppe sehr kleiner Tumoren (<8 mm), bei der eine Kryotherapie mit entsprechend großer Gefrierzone (ca. 5 mm über die klinisch sichtbaren Tumorgrenzen hinaus) ebenso sichere Ergebnisse erbrachte wie die MKC.

Nordin et al. [76] berichten über 61 Patienten, bei denen große, nicht-sklerodermiforme Basaliome (über 1 cm Durchmesser) an der Nase zunächst kurettiert und danach mit flüssigem Stickstoff vereist wurden. 50 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Unter diesen trat bei einem Patienten ein Rezidiv (2%) auf. Von den Autoren wird diese Methode als eine gute, sichere und kostengünstige Alternative zur MKC bei größeren nicht-sklerodermiformen Basaliomen der Nase beschrieben.

Thissen et al. [109] berichten in einer Metaanalyse über eine Rezidivrate von 4,3% bei Patienten mit primärem Basaliom (keine Rezidivbasaliome), die mittels Kryotherapie behandelt wurden und mindestenss 5 Jahre nachbeobachtet wurden.

Zacarian [119] berichtet über 3022 Patienten mit Basaliomen (91,6%), basosquamösen Karzinomen (1,8%), „epidermoiden“ Karzinomen (4,8%), Morbus Bowen (1,2%) und Lentigo maligna (0,6%). Unter diesen Patienten kam es bei 110 zu Rezidiven (3,6%). Die Nachbeobachtungszeit schwankt zwischen unter 3 Jahren (15% der Patienten), 3-5 Jahre (25%), 5-10 Jahre (40%) und über 10 Jahre (20%).

Sebastian et al. [94] berichten über 575 Patienten, bei denen 716 Basaliome kryochirurgisch behandelt wurden und 2 bis 5

Jahre nachbeobachtet wurden. 54 der 716 Basaliome rezidivierten (7,6%).
Unser Ergebnis mit einer Rezidivrate von 14,1% nach Röntgenweichstrahltherapie liegt über den nach Kryotherapie beschriebenen Rezidivraten. Dies mag daran liegen, daß oft bei Rumpfhautbasaliomen die Indikation zur Kryotherapie gestellt wird. Bei diesem Basaliomtyp sind die Tumorgrenzen oft besser klinisch zu erkennen, als dies bei sklerodermiformen Basaliomen der Fall ist. Unter den Patienten in unserer Studie hatte ein hoher Prozentsatz (20,1%) sklerodermiforme oder solid-sklerodermiforme Basaliome. Bei diesem histologischen Typ ist eine erfolgreiche Therapie schwieriger zu erreichen.

4.3.3.2. Kryotherapie bei spinozellulärem Karzinom
Für spinozelluläre Karzinome wird die Kryotherapie nicht empfohlen, da bei diesem malignen Tumor die Tumorfreiheit histologisch gesichert werden sollte [21].

4.3.4.1. Lasertherapie bei Basaliom
Adams et al. [2] berichten, daß die Lasertherapie vor allem bei oberflächlichen Basaliomen an Rumpf und Extremitäten zu guten, der konventionellen Chirurgie entsprechenden Ergebnissen führt (Rezidivrate 5-10%).
Breuniger [24] berichtet über Rezidivraten nach Kryo- und Lasertherapie von 8 bis 15%.
Wheeland et al. [117] berichten über 52 Patienten, bei denen 370 oberflächlich-multizentrische Basaliome mit einer Kombination aus CO2-Laser-Vaporisation und Kurettage behandelt wurden. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 19,9 Monaten kam es zu keinem Rezidiv.
Landthaler [61] berichtet über eine Studie mit 50 Patienten, bei denen 172 epitheliale Hauttumoren mit dem Neodym-YAG-Laser koaguliert wurden. 85% dieser Tumoren waren Basaliome. Eine Nachuntersuchung nach 3 Jahren ergab eine

Heilungsrate von 85%, entsprechend einer Rezidivrate von 15%.
Unser Ergebnis mit einer Rezidivrate von 14,1% nach Röntgenweichstrahltherapie liegt im oberen Bereich der nach Lasertherapie beschriebenen Rezidivraten. Die Röntgenweichstrahltherapie kann also bezüglich der Rezidivrate als ein der Lasertherapie vergleichbares Verfahren angesehen werden.

4.3.4.2. Lasertherapie bei spinozellulärem Karzinom
Für spinozelluläre Karzinome wird die Lasertherapie nicht empfohlen.

4.3.5.1 Kurettage und Elektrodesikkation bei Basaliom
Thissen et al. [109] berichten in einer Metaanalyse über Rezidivraten zwischen 5,7 und 18,8% bei Patienten mit primärem Basaliom (keine Rezidivbasaliome), die mittels Kurettage und Elektrodesikkation behandelt und mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Wegen des sehr unterschiedlichen Designs der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien konnte keine einheitliche Rezidivquote errechnet werden.
Silverman et al. [97] berichten über 2314 Patienten mit primären Basaliomen (Rezidivbasaliome wurden nicht mit eingeschlossen), die zwischen 1955 und 1982 mit Kurettage und anschließender Elektrodesikkation behandelt wurden. In den Jahren von 1973 bis 1982 betrug die Rezidivrate nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren 7,3%. Höhere Rezidivrisiken ergaben sich für diese Art der Behandlung für „Hochrisiko-Lokalisationen“ (nasal, paranasal, nasolabial, Ohr, Kinn, mandibulär, perioral und periorbicular). Als Lokalisationen mit mittlerem Risiko sind Kapillitium, frontale, prä- und postauriculäre Regionen beschrieben.
Spiller et al. [102] berichten, daß diese Methode besonders bei oberflächlichen Basaliomen an Rumpf und Extremitäten eingesetzt werden sollte, da dann ähnlich gute Ergebnisse wie

durch konventionelle Chirurgie erreicht werden können (Rezidivraten von 5-10%).
Unsere Ergebnisse mit einer Rezidivrate von 14,1% sind somit den in der Literatur beschriebenen Erfolgen nach Kurettage und Elektrodesikkation vergleichbar.

4.3.5.2. Kurettage und Elektrodesikkation bei spinozellulärem Karzinom
Für spinozelluläre Karzinome wird die Kurettage und Elektrodesikkation nicht empfohlen.

4.4. Zusammenfassende Wertung

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchungen weisen die Röntgenweichstrahltherapie als gute Alternative zu anderen Therapieverfahren in der Behandlung von spinozellulären Karzinomen und Basaliomen aus. Es zeigen sich Rezidivraten von 9,2% bei spinozellulären Karzinomen und 14,1% bei Basaliomen. Eine vergleichende Bewertung von funktionellen oder ästhetischen Gesichtspunkten bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsverfahren ist hierbei jedoch nur eingeschränkt möglich, da entsprechende Bewertungskriterien in den publizierten Studien fast immer fehlen. Bei den in der vorgelegten Untersuchung mittels Röntgenweichstrahltherapie behandelten Patienten zeigten sich jedoch überwiegend hervorragende kosmetische Ergebnisse.
Die Röntgenweichstrahltherapie ist bei älteren Patienten, bei denen eine Operation nicht oder nur unter erhöhtem Risiko möglich ist oder bei Patienten, die eine Exzision ablehnen, anderen Therapieformen überlegen. Weiterhin bietet die Röntgenweichstrahltherpie Vorteile für Patienten, die unter Behandlung mit Antikoagulantien stehen oder bei denen weitere medizinische Probleme bestehen, die eine Operation unmöglich machen oder nicht empfehlenswert erscheinen lassen. Dies kann zum Beispiel das Bestehen einer

Lokalanästhetikaunverträglichkeit oder eine Keloidneigung sein.
Auch bei besonderen Lokalisationen von spinozellulären Karzinomen, zum Beispiel im Lidbereich, ist eine Radiotherapie der Operation vorzuziehen.
Die Röntgenweichstrahltherapie stellt deshalb bei Patienten mit Tumoren, bei denen andere Therapieformen kontraindiziert oder nur eingeschränkt durchführbar sind, eine wichtige und wirksame Alternative dar.
Im Vergleich mit anderen Therapieverfahren, insbesondere mit operativen Verfahren wie der Exzision (Rezidivrate überwiegend 5-10%, siehe Abschnitt 4.3.1.1. und 2.) und der MKC, die sehr niedrige Rezidivraten (Rezidivraten überwiegend unter 5%, siehe Abschnitt 4.3.2.1.-3.) aufweist, zeigt die Röntgenweichstrahltherapie weniger befriedigende Ergebnisse. Die Applikation höherer Einzeldosen bei geringerer Fraktionierung wie in der Literatur beschrieben, könnte zwar die Heilungsrate erhöhen, führte jedoch zu einem Anstieg des Risikos schwerer Nebenwirkungen (Radioderme, strahleninduzierte Zweittumoren) und kann deshalb nicht regelhaft empfohlen werden.
Weniger geeignet erscheint die Röntgenweichstrahltherapie deshalb bei Patienten, bei denen eine chirurgische Therapie gut möglich ist. Hier sollte die Operation als Therapie der ersten Wahl durchgeführt werden. Die Indikation zur Bestrahlung sollte bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren nicht gestellt werden, um das Risiko eines strahleninduzierten Zweittumors oder späterer Nebenwirkungen (Radioderm, schlechtes kosmetisches Ergebnis) zu vermeiden.
Inwieweit die Röntgenweichstrahltherapie in Zukunft von anderen strahlentherapeutischen Verfahren abgelöst wird, bleibt abzuwarten.
Zusammenfassend erweist sich die Röntgenweichstrahltherapie als eine schonende, die Patienten wenig belastende, schmerzlose, ambulant durchzuführende Therapieoption, die insbesondere für ältere Patienten mit

spinozellulären Karzinomen und Basaliomen an anatomisch schwierigen Lokalisationen zu empfehlen ist, wenn aufgrund weiterer Erkrankungen eine operative Versorgung problematisch erscheint.

LITERATUR

1. Abbatucci J S, Boulier N, Laforge T, Lozier J C: Radiation Therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more than 2 years, Radiother Oncol 14 (2): 113-119, 1989
2. Adams EL, Price NM: Treatment of basal-cell carcinomas with a carbon-dioxide laser. J Dermatol Surg Oncol 5: 803-806, 1979
3. Altmeyer P, Dirschka T, Hartwig R: Klinikleitfaden Dermatologie, 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Ulm, 1998
4. Armstrong BK, Kricker A: Skin cancer, Dermatol Clin 13: 583-594, 1995
5. Bahmer FA: Praktischer Einsatz des TDF-Faktors in der Weichstrahlentherapie des Basalioms und des Plattenepithelkarzinoms. Hautarzt 43: 625-628, 1992
6. Barr RJ, Alpern KS, Santa Cruz DJ, Fretzin DF: Clear cell basal cell carcinoma: an unusual degenerative variant. J Cutan Pathol 20: 308-316, 1993
7. Bart RS, Kopf AW, Gladstein AH: Treatment of morphea-type basal cell carcinomas with radiation therapy. Arch Dermatol 113:783-787, 1977
8. Bart RS, Kopf AW: Tumor conference No. 28: failure of radiation therapy for a basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 6: 168-170, 1980
9. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN: Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinomas indicate different types of tumors. J Invest Dermatol 110: 880-884, 1998
10. Becker SW: Pigmented epitheliomas (Letter), Arch Dermatol Syphil, 27: 987, 1933

11. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C: Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. Int J Dermatol 34: 174-176, 1995
12. van Beuningen D: Die Bedeutung der Strahlenbiologie für die Strahlentherapie: eine kritische Bestandsaufnahme. In Peter RU, Plewig G (Hrsg.): Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen, Blackwell Verlag Berlin, 1996
13. Bower CPR, Lear JT, Bygrave S, Etherington D, Harvey I, Archer CB: Basal cell carcinoma and risk of subsequent malignancies: A cancer registry-based study in southwest England. J Am Acad Dermatol 42: 988-991, 2000
14. Braun-Falco O, Lukacs S: Dermatologische Röntgentherapie, Springer Verlag, Berlin, 1973
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology, second edition. S. 1776-1778, Springer Verlag, Berlin, 2000
16. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH: Dermatologie und Venerologie, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1997
17. Breitkopf C, Ernst K et al.: Röntgenweichstrahltherapie maligner epidermaler Tumoren, Präkanzerosen und kutaner Lymphome. In Peter RU, Plewig G (Hrsg.): Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen. Blackwell Verlag, Berlin, 1996
18. Breuninger H, Dietz K: Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 17: 574-578, 1991
19. Breuninger H, Garbe C: Basalzellkarzinom. Hautarzt (Leitlinien) 10: 15-19, 1998
20. Breuninger H, Rassner G, Schaumburg-Lever G, Steitz A: Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnittrandkontrolle (3-D-Histologie). Hautarzt 40: 14-18, 1989
21. Breuninger H, Garbe C: Plattenepithelkarzinome der Haut einschließlich des Unterlippenrots und der Augenlider. Hautarzt (Leitlinien) 10: 20-26, 1998

22. Breuninger H, Gutknecht M, Dietz K, Rassner G: Das lokale infiltrative Wachstum von Plattenepithelkarzinomen der Haut und daraus resultierende Behandlungsrichtlinien. Hautarzt 42: 559-563, 1991
23. Breuninger H, Hawlitschek E: Das Mikrostaging des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Lippen – Lichtmikroskopisch erfasste Prognosefaktoren. In: Tilgen W, Petzold D (Hrsg.) Fortschritte der operativen und onkologischen Dermatologie. S. 110-115, Springer Verlag, Berlin, 1995
24. Breuninger H: Mikrografische Chirurgie: Die Therapie, die dem lokalen Infiltrationsverhalten des Basalioms gerecht wird. In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
25. Brodland DG, Zitelli JA: Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinomas. J Am Acad Dermatol 27: 241-248, 1992
26. Cerezo L, Liu FF, Tsang R, Payne D: Squamous cell carcinoma of the lip: analysis of the Princess Margaret Hospital experience. Radiother Oncol 28: 142-147, 1993
27. Chernosky ME: Squamous cell and basal cell carcinomas: preliminary study of 3817 primary skin cancers. S Med J 71: 802-806, 1978
28. Chuang TY, Popescu A, Su WP, Chute CG: Basal cell carcinoma: A population based incidence study in Rochester, Minnesota. J Am Acad Dermatol 22: 413-417, 1990
29. Dahl E, Aberg M, Rausing A, Rausing EL: Basal cell carcinoma. Cancer 70: 104-108, 1992
30. Dubin N, Kopf AW: Multivariante risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. Arch Dermatol 119: 373-377, 1983
31. Dzubow LM, Rigel DS, Robins P: Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell

carcinomas. Treatment by microscopically controlled excision. Arch Dermatol 118: 900-902, 1982
32. Ernst K, Hundeiker M: Indikationen der kryochirurgischen Behandlung bei Basaliomen der Kopf- und Halsregion. In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
33. Esser P, Konen W: Therapie von Basaliomen der Lidregion. Dt Ärztebl 97: A35-A38, 2001
34. Goldman GD: Squamous cell Cancer: A practical approach. Semin Cutan Medic Surg 17: 80-95, 1998
35. Goldschmidt H, Sherwin WK: Office radiotherapy of cutaneous carcinomas I. Radiation techniques, dose schedules, and radiation protection. J Dermatol Surg Oncol 9: 31-46, 1983
36. Goldschmidt H: Radiation therapy. In: Newcomer VD, Young EM (eds.): Geriatric Dermatology. Clinical diagnosis and practical therapy. S. 89-96, Igaku-Shoin Verlag, New York Tokyo, 1989
37. Graul EH: Dermopan-Fiebel, ein Ratgeber für den Hautarzt. Siemens-Reiniger-Werke AG Erlangen, 1955
38. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A: Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. Lancet (354): 723-729, 1999
39. Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW: Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 1347-1350, 1995
40. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kesseler ME, White JE, Goodwin P: Treatment of basal cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. Clin Radiol 37: 33-34, 1986

41. Harten H-U, Nägerl H, Schulte H-D: Statistik für Mediziner, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1993
42. Hayter CR, Lee KH, Groome PA, Brundage MD: Necrosis following radiotherapy for carcinoma of the pinna. Int J Radiat Oncol Phys 36: 1033-1037, 1996
43. Heckmann M: Taschenlexikon Dermatologie, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1999
44. Hopewell JW, Sieber VK, Heryet JC, Wells J, Charles MW: Dose- and source-size-related changes in the late response of pig skin to irradiation with single doses of beta-radiation from sources of differing energy. Radiat Res 133: 303-311, 1993
45. Hruza GJ: Mohs micrographic surgery local recurrences. J Dermatol Surg Oncol 20: 573-577, 1994
46. Ikic D, Padovan I, Pipic N, Knezevic M, Djakovic N, Rode B, Kosutic I: Treatment of squamous cell carcinoma with interferon. Pharmacol Therapeut 30: 58-61, 1991
47. Jansen T, Müller S, Kaudewitz P, Plewig G: Fortschritte der Medizin 116. Jg., Nr. 28, Urban & Vogel Medien & Medizin Verlagsgesellschaft, 2000
48. Joseph MG, Zulueta WP, Kennedy PJ: Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. Aust N Z J Surg 62: 697-701, 1992
49. Jung E: Dermatologie, 3. Auflage, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995
50. Kaufmann R: Chemotherapie beim Basaliom? In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
51. Kirkup ME, de Berker DAR: Clinical measurement of dimensions of basal cell carcinoma: effect of waiting for elective surgery. Brit J Dermatol: 876-879, 1999
52. Kikuchi A, Shimizu H, Nishikawa T: Clinical and histopathological charakteristics of basal cell carcinoma in Japanese patients. Arch Dermatol 132: 320-324, 1996

53. Kopf AW: Therapy of basal cell carcinoma. In: Fitzpatrick TB et al. (eds.): Dermatology in general medicine. McGraw-Hill Verlag, New York, 1971
54. Kopke LF, Konz B: Mikrographische Cirurgie. Eine methodische Bestandsaufnahme. Hautarzt 46: 607-614, 1995
55. Kowalzick L, Manske U, Weyer U, Brzoska J, Kimmig W, Mensing H, Ring J: Intraläsionale Therapie von Basaliomen mit rekombiniertem Beta-Interferon. In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
56. Kroumpouzos G, Konstadoulakis MM, Cabral H, Karakousis C: Risk of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma in Persons with Prior Cutaneous Melanoma. Dermatol Surg 26: 547-550, 2000
57. Kummermehr JC: Fraktionierung in der dermatologischen Strahlentherapie – strahlenbiologische Grundlagen und klinische Umsetzung. In: Peter RU, Plewig G (Hrsg.): Strahlentherapie dermatologischer Erkrankungen. Blackwell Verlag, Berlin, 1996
58. Lambert DR, Siegle RJ: Skin cancer: a review with consideration of treatment options including Mohs micrographic surgery. Ohio Med 86: 745-147, 1990
59. Landthaler M, Hagspiel HJ, Braun-Falco O: Late irradiation damage to the skin caused by soft x-ray radiation therapy of cutaneous tumors. Arch Dermatol 131: 182-186, 1995
60. Landthaler M, Lukacs S, Braun-Falco O, Heß U: Röntgenweichstrahlentherapie der Lippenkarzinome. Hautarzt 32: 80-83, 1981
61. Landthaler M, Hohenleutner U: Laser-Therapie von Basaliomen. In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
62. Lawrence N, Cottel WI: Squamous cell carcinoma of the skin with perineural invasion. J Am Acad Dermatol 31: 30-33, 1994

63. Lefaix JL, Martin M, Tircaud Y, Daburon F: Muscular fibrosis induced after pig skin irradiation with single doses of 192Ir y-rays. Brit J Radiol 66: 537-544, 1993
64. Lerchin E, Rahbari H: Adamantinoid basal cell epithelioma, a histological variant. Arch Dermatol 111: 586-588, 1975
65. Levendag PC, Pomp J: Radiation therapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 1363-1367, 1990
66. Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, Morris PJ: Skin cancer in renal transplant recipients. Br J Surg 76: 1002-1005, 1989
67. Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM: External irradiation of epithelial skin cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 235-242, 1990
68. Maciejewski BA, Skates S, Zajusz A, Lange D: Importance of tumor size and repopulation for radiocurability of skin cancer. Neoplasma 40: 51-54, 1993
69. Madani S, Huilgol SC, Carruthers A: Unplanned incomplete Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol 42: 814-819, 2000
70. Maloney ME, Jones DB, Sexton FM: Pigmented basal cell carcinoma: Investigation of 70 cases. J Am Acad Dermatol 27: 74-78, 1992
71. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P, Levy E, Vossaert KA, Yadav S, Abadir M: Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 28: 22-28, 1993
72. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP: Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. Arch Dermatol 133: 593-596, 1997
73. Miescher G: Die Histologie der akuten Röntgendermatitis. Arch Dermatol Syph 148: 540-565, 1924

74. Miller SJ: Biology of basal cell carcinoma (part II). J Am Acad Dermatol 24: 161-175, 1991
75. Niparko JK, Swanson NA, Baker SR, Telian SA Sullivan MJ, Kemnik JL: Local control of auricular, periauricular, and external canal cutaleous malignancies with Mohs surgery. Laryngoscope 100: 1047-1051, 1990
76. Nordin P, Larkö O, Stenquist B: Five-year results of curettage-cryosurgery of selected large primary basal cell carcinomas on the nose: an alternative treatment in a geographical area underserved by Mohs´ surgery. Brit J Dermatol 136: 180-183, 1997
77. Orfanos CE, Garbe C: Therapie der Hautkrankheiten. Springer Verlag, Berlin, 1995
78. Panizzon R: Die Röntgenweichstrahlentherapie des Basalioms. In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
79. Peter RU: Röntgenweichstrahltherapie von malignen Hauterkrankungen. Zeitschr Dermatol 185: 2-6, 1999
80. Petres J, Rompel R: Operative Therapie des Basalioms – Erfahrungen und Ergebnisse. In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
81. Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom: Klinik und Therapie. Springer Verlag, Berlin, 1993
82. Petrovich Z, Parker RG, Luxton G, Kuisk H, Jepson J: Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients. Radiother Oncol 8: 11-17, 1987
83. Petrovich Z, Kuisk H, Langholz B, Astrahan M, Luxton G, Chak L, Rice D: Treatment results and patterns of failure in 646 patients with carcinoma of the eyelids, pinna, and nose. Am J Surg 154: 447-450, 1987
84. Petter G, Haustein UF: Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatol Surg 26: 521-530, 2000

85. Pfister H, Ter Schegget J: Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumors. Clin Dermatol 15: 335-347, 1997
86. Preston D, Stern R: Nonmelanoma cancers of the skin. New Engl J Med 327: 1649-1662, 1992
87. Riede U, Schaefer H: Allgemeine und spezielle Pathologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995
88. Riefkohl R, Pollack S, Georgiade GS: A rationale for the treatment of difficult basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. Ann Plast Surg 15: 99-104, 1985
89. Rigel DS, Robins P, Friedman J: Predicting recurrence of basal cell carcinomas treated by microscopically controlled excision. A recurrence index store. J Dermatol Surg Oncol 9: 807-810, 1981
90. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol 26: 976-990, 1992
91. Rowe D, Gallagher RP, Warshawski L, Carruthers A: Females vastly outnumber males in basal cell carcinoma of the upper lip. J Dermatol Surg Oncol 20: 754-756, 1994
92. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Mohs surgery is the teratment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 15: 424-431, 1989
93. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow up. J Dermatol Surg Oncol 15: 315-328, 1989
94. Sebastian G, Scholz A: Ergebnisse und Erfahrungen nach 15 Jahren Kryochirurgie des Basalioms. In: Petres J, Lohrisch I (Hrsg.): Das Basaliom. Springer Verlag, Berlin, 1993
95. Silva J J, Tsang RW, Panzarella T, Levin W, Wells W: Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the

pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 451-459, 2000
96. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ: Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. J Dermatol Surg Oncol 17: 713-718, 1991
97. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein ML: Recurrence rates of treated basal cell carcinomas, part 2: curettage-electrodesiccation. J Dermatol Surg Oncol 17: 720-726, 1991
98. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS: Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. J Dermatol Surg Oncol 18: 471-476, 1992
99. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ: Recurrence rates of treated basal cell carcinomas, part 4: x-ray therapy. J Dermatol Surg Oncol 18: 549-554, 1992
100. Smith SP, Grande DJ: Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 17: 26-30, 1991
101. Soyun Cho, Myung-Hwa Kim, Kyu-Kwang Whang, Jeong-Hee Hahm: Clinical and histopathological characteristics of basal cell carcinoma in Korean patients. J Dermatol 26: 494-501, 1999
102. Spiller WF, Spiller RF: Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. J Am Acad Dermatol 11: 808-814, 1984
103. Steinkogler FJ, Scholda CD: The necessity of long-term follow up after surgery for basal cell carcinomas of the eyelid. Ophthalmic Surg 24: 755-758, 1993
104. Stenbeck KD, Balanda KP, Williams MJ, et al.: Patterns of treated non-melanoma skin cancer in Queensland: the region with the highest incidence ratees in the world. Med J Aust 153: 511-515, 1990

105. Stern JB: Fibroepithelioma of Pincus. Eccrine duct spread of basal cell carcinoma. Am J Dermatopathol 16: 585-587, 1994
106. Storck H: Zur Strahlentherapie der Hautcarcinome, unter besonderer Berücksichtigung der fraktionierten Bestrahlung. Z Hautkr 53: 67-74, 1978
107. Strick RA: Basal cell and squamous cell carcinoma. In: Newcomer VD, Young EM, (eds.): Geriatric Dermatology clinical diagnosis and practical therapy, S. 607-619, Igaku-Shoin Verlag, New York, Tokyo, 1989
108. Tavin E, Persky M: Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. Laryngoscope 106: 156-158, 1996
109. Thissen MRTM, Neumann MHA, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol 135: 1177-1183, 1999
110. Tuppurainen K: Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 233: 205-208, 1995
111. Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MGC: A retrospective study of outcome of Mohs´ micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. Brit J Dermatol 142: 752-757, 2000
112. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung – RöV) Bundesgesetzblatt Teil I, 114-133, 1987
113. de Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, van der Waal I: A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. Head and neck 21: 526-530, 1999
114. de Visscher JGAM, Grond AJK, Botke G, van der Waal I: Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lip. A

retrospective analysis of 108 patients. Radiother Oncol 39: 9-14, 1996
115. Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik, Springer Berlin, 1999
116. Weissmann I, Konz B, Burg G, Bönninger-Becker F: Mikroskopisch kontrollierte (histographische) Chirurgie der Basaliome: operatives Vorgehen und Behandlungsergebnisse. Springer Verlag, Berlin, 1981
117. Wheeland RG, Bailin PL, Ratz JL, Roenigk RK: Carbon dioxide laser vaporisation and curettage in the treatment of large or multiple superfizial basal cell carcinomas. J Dermatol Surg Oncol 13: 119-125, 1987
118. Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, Rogoff EE, Cassady JR: Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. Arch Dermatol 127: 1668-1672, 1991
119. Zacarian SA: Cryosurgery of cutaneous carcinomas. J Am Acad Dermatol 9: 947-956, 1983

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Gerd Plewig und **Herrn Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt** gilt mein Dank für die Arbeitsmöglichkeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie für das mir anvertraute Thema dieser Untersuchung.

Ganz besonders herzlich möchte ich **Frau Dr. Monika-Hildegard Schmid-Wendtner** für ihre wertvolle, stets wirkungsvolle und freundschaftliche Hilfe danken.

Vielen Dank an **Herrn Jens Baumert** für Hilfen bei der statistischen Auswertung.

Liebevollen Dank **meinem Ehemann** für seelisch-moralische Unterstützung und Hilfe in EDV-Fragen.

LEBENSLAUF

Name:	Julia Eberle
Geburtsdatum:	10. Dezember 1971
Geburtsort:	München
Anschrift:	Pestalozzistr. 40, 80469 München
Familienstand:	verheiratet

Schulbildung:

1979-1982	Grundschule in München
1982-1991	Luisengymnasium in München
10. Juli 1991	Allgemeine Hochschulreife (Durchschnittsnote 1,8)

Studium:

1992 bis 1995	Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
März 1995	Ärztliche Vorprüfung
1995 bis 1998	Humanmedizin an der Technischen Universität München
März 1996	I. Staatsexamen
August 1998	II. Staatsexamen
1998 bis 1999	Praktisches Jahr an der Ludwig- Maximilians-Universität München
Dezember 1999	III. Staatsexamen (Gesamtnote gut)

Famulaturen:

Oktober 1995	**Pathologie**, Pathologisches Institut der Technischen Universität München, Prof. Dr. H. Höfler
September/Oktober 1996	**Dermatologie**, Dermatologische Praxis Dr. Voigt, Weinstraße, München
März/April 1997	**Neurologie,** Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar, Möhlsraße, Prof. Dr. B. Conrad
September 1997	**Gynäkologie**, Queen Elizabeth Hospital, University of the West Indies, Barbados, Dr. J.A.F. Attapattu
März 1998	**Dermatologie,** Dermatologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Prof. Dr. G. Plewig

Praktisches Jahr:

19.10.1998-07.02.1999	**Medizinische Poliklinik Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität**, allgemein-internistische Station und Rheuma-Einheit, Prof. Dr. D. Schlöndorff, Prof. Dr. M. Schattenkirchner
08.02.1999-28.05.1999	**Dermatologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität** München, Station 10 und Männerambulanz, Prof. Dr. G. Plewig
31.05.1999-19.09.1999	**Krankenhaus München Schwabing,** Chirurgische Nothilfe, Traumatologie, Allgemein- und Visceralchirurgie, Anästhesie, Dr. E. Höcherl, Prof. Dr. H. Waldner

Ärztin im Praktikum:
Seit August 2000 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität.